

Lenalidomid in Kombination mit Bendamustin und Prednisolon bei  
rezidiertem/refraktärem Multiplen Myelom: Ergebnisse einer Phase II-Studie  
(OSHO – #077)

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

eingereicht von:           Juliane Beck  
                                    02.09.1990 in Leipzig

angefertigt an/ in:       Abteilung für Hämatologie und Internistische Onkologie  
                                    Universitätsklinikum Leipzig  
                                    Johannisallee 32 A, 04103 Leipzig  
                                    Leiter: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietger Niederwieser

Betreuer:                   Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietger Niederwieser  
                                    Dr. med. Wolfram Pönisch  
                                    Prof. Dr. med. Thoralf Lange

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 12.12.2017

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	5
1.1. Terminologie	5
1.2. Epidemiologie und Ätiologie	5
1.3. Pathogenese	5
1.4. Klinik	5
1.5. Diagnostik	7
1.5.1. Labordiagnostik im Blut und Urin	7
1.5.1.1. Bestimmung der monoklonalen Eiweißkomponente	7
1.5.1.2. weitere Laborparameter im Blut und Urin	7
1.5.1.3. $\beta_2$ -Mikroglobulin	8
1.5.2. Knochenmarkdiagnostik	8
1.5.3. Genetik – Zytogenetik	8
1.5.4. Bildgebende Diagnostik	9
1.6. Stadieneinteilung und Prognoseindizes	9
1.7. Remissionsbeurteilung	12
1.8. Therapie	12
1.8.1. Konventionelle Chemotherapie	12
1.8.2. Autologe Stammzelltransplantation	12
1.8.3. Allogene Stammzelltransplantation	13
1.8.4. Neue Substanzen	13
1.8.4.1. IMiDS	13
1.8.4.1.1. Thalidomid	14
1.8.4.1.2. Lenalidomid	14
1.8.4.1.3. Pomalidomid	15
1.8.4.2. Proteasomeninhibitoren	15
1.8.4.2.1. Bortezomib	15
1.8.4.2.2. Carfilzomib	16
1.8.4.2.3. Ixazomib	16
1.8.4.3. HDAC Inhibitoren	16
1.8.4.4. Monoklonale Antikörper	17
1.8.4.4.1. SLAMF7 (CS1 Antikörper)	17
1.8.4.4.2. CD38 Antikörper	17
1.9. Aufgabenstellung der Promotionsarbeit	18
2. Material und Methodik	19
2.1. Patienten	19
2.1.1. Einschlusskriterien	19
2.1.2. Ausschlusskriterien	20
2.2. Studiendesign	21
2.3. Behandlungsprotokoll	21
2.4. Definition der Remission	22
2.5. Evaluation der Effektivität und Toxizität	22
2.6. Statistische Methoden	23
3. Ergebnisse	24
3.1. Patientencharakteristika	24
3.2. Ansprech- und Überlebensraten	26
3.3. Toxizität	28
3.4. Dosis-Deeskalation	31
4. Diskussion	32

5. Zusammenfassung	36
6. Literaturverzeichnis	38
7. Selbstständigkeitserklärung	45
Lebenslauf	46
Danksagung	48

## Abkürzungsverzeichnis

BP	Bendamustin, Prednison
BPV	Bendamustin, Prednison, Velcade (Bortezomib)
BSR	Blutsenkungsreaktion
CR	complete response – komplette Remission
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
HLA	Humanes-Leukozyten-Antigen
MGUS	monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz
MM	Multiples Myelom
MP	Melphalan, Prednison
MPT	Melphalan, Prednison, Thalidomid
MPR	Melphalan, Prednison, Revlimid
MR	minor response – minimale Remission
MTD	maximum tolerable dose – maximal tolerable Dosis
nCR	near complete response – nahezu komplette Remission
ORR	overall response rate – Gesamtansprechrate
OS	overall survival – Gesamtüberleben
PFS	progression-free survival – progressfreies Überleben
PD	progressive disease – Progress der Erkrankung
PR	partial response – Partialremission
RBP	Revlimid, Bendamustin, Prednisolon
RD	Revlimid, Dexamethason
Rd	Revlimid, Dexamethason in reduzierter Dosis
VGPR	very good partial response – sehr gute partielle Remission
sCR	stringent complete response – stringente komplette Remission
SCT	stem cell transplantation – Stammzelltransplantation
SD	stable disease – stabile Erkrankung
TNT	time to next treatment – Zeit bis zur nächsten Therapie
VMP	Velcade (Bortezomib), Melphalan, Prednison

## **1. Einleitung**

### **1.1. Terminologie**

Das Multiple Myelom gehört zu den reifzelligen B-Zell-Lymphomen. Es ist charakterisiert durch eine maligne B-Zell-Proliferation, die zu einer Vermehrung von monoklonalen Plasmazellen führt. In der WHO-Klassifikation 2008 (Kenna und Mitarb., 2008) wird zwischen dem meist als generalisierten Krankheitsbild auftretenden Multiplen Myelom (MM) von der monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS), dem solitären Plasmozytom des Knochens und dem extraossären Plasmozytom abgegrenzt. Der früher im deutschsprachigen Raum nach einem der Erstbeschreiber verwendete Begriff Morbus Kahler wird inzwischen nicht mehr benutzt. Eine prognostisch ungünstige Entität stellt die primäre Plasmazellleukämie dar, die sowohl das Vorhandensein von mindestens 20% maligner Plasmazellen als auch eine Mindestmenge der absoluten Plasmazellzahl von größer 2 Gpt/l im Blut voraussetzt.

### **1.2. Epidemiologie und Ätiologie**

In Deutschland betrug 2011 die Zahl der MM-Neuerkrankungen 6500, das entspricht einer Inzidenz von ungefähr acht Neuerkrankungen pro 100000 Einwohner (Robert Koch Institut Krebs in Deutschland, 2015). Diese aktuellen Zahlen unterscheiden sich deutlich von den bisher in Deutschland publizierten Daten von nur drei bis vier Neuerkrankungen. Ursache dafür könnten das sich noch im Aufbau befindende Erfassungssystem der Krebsregister, aber auch das höhere Lebensalter der Bevölkerung und die bessere Diagnostik bei älteren Patienten sein. Das mittlere Erkrankungsalter der männlichen Patienten lag bei 71 Jahren und das der weiblichen Patienten bei 73 Jahren. Jedoch sind ca. 25% der Patienten unter 65 Jahren und ca. 5% der Patienten unter 50 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Männer erkrankten mit 3560 Neudiagnosen etwas häufiger als Frauen mit 2 940 im Jahr 2011.

Die Ätiologie des MM ist bisher noch weitgehend unverstanden, sowohl chronische Infektionen (HIV-, HHV-8- oder Hepatitis-C-Infektionen) als auch Immundefekte (Sonderformen der Posttransplantationslymphome, Autoimmunerkrankungen) werden mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines MM in Verbindung gebracht. Wiederholt wurde eine erhöhte Inzidenz des MM nach Strahlenexposition beschrieben (Matanowski, 1982).

### **1.3. Pathogenese**

Bisher ist unklar, welche Zellen auf der Ebene der frühen B-Lymphozytenentwicklung als Stammzellen des malignen Plasmazellklons angesehen werden können (Berenson und Mitarb., 1995).

### **1.4. Klinik**

Die initiale Symptomatik bei Patienten mit MM beginnt meist schleichend und ist bei den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich. So lag in einer retrospektiven Analyse zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung ein Zeitraum von ungefähr sechs Monaten. Bei 40% der Patienten wurde die Diagnose aber erst nach mehr als einem Jahr gestellt (Jayatilaka und Mitarb., 2002). Die Ursachen für diese verzögerte Diagnosestellung sind sowohl patientenseitig, aber auch oft arztseitig zu suchen. So erfolgt in vielen Fällen die

Vorstellung des Patienten durch den Hausarzt bei verschiedenen Fachärzten (Internist, Orthopäde, Nephrologe, Neurologe oder Psychiater) bevor die Diagnose MM gestellt wird. Am häufigsten führen Knochenveränderungen mit Knochenschmerzen und/oder pathologischen Frakturen zur Diagnosestellung. Bei ca. 80% der Patienten lagen pathologische Knochenbefunde einschließlich Wirbelkörperfrakturen (50%) und Frakturen in anderen Skelettabschnitten (bis 30%) vor (Ludwig, 1986).

Ursache für die pathologischen Knochenveränderungen ist eine durch die Myelomzellen stimulierte Aktivität der Osteoklasten bei gleichzeitiger Hemmung der für den Knochenaufbau verantwortlichen Osteoblasten. Befallen sind in der Regel die größeren, viel Knochenmark enthaltenden Knochen wie zum Beispiel: Schädel, Wirbelsäule, Becken, Rippen, große Röhrenknochen (Deicher, 1997). Bei diffusem Befall des Knochenmarks durch Myelomzellen kommt es meist zu einem diffusen Knochenabbau (verstärkte Osteoporose) und bei einem herdförmigen Knochenmarkbefall zu einem verstärkten Abbau der in unmittelbarer Nähe liegenden Knochenstrukturen, die dann zu Löchern im Knochen, den sogenannten Osteolysen, führen. Besonders größere Osteolysen in mechanisch stärker beanspruchten Knochen können pathologische Frakturen provozieren. Der vermehrte Abbau von Knochenstrukturen kann bei einem Teil der Patienten eine Hyperkalziämie hervorrufen.

Bei vielen Patienten besteht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Anämiesymptomatik (Meran und Mitarb., 1999). Die Anämie lässt sich nicht allein auf eine rein mechanische Verdrängung der Erythropoese durch die Myelomzellen im Knochenmark zurückführen, sondern ist mit hoher Wahrscheinlichkeit durch pathologische Fehlregulationen zu erklären.

Bei der Mehrzahl der Patienten liegt ein deutlicher humoraler Immundefekt mit Downregulation der normalen Antikörperbildung, aber auch ein zellulärer Immundefekt vor. So ist häufig ein vermehrtes Auftreten von schweren viralen oder bakteriellen Infektionen zu verzeichnen (Hargreaves und Mitarb., 1995).

Eine Niereninsuffizienz ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen des MM. So liegen schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei ca. 20-50% der Patienten Funktionseinschränkungen der Niere vor (Kyle und Mitarb., 2003; Terpos und Mitarb., 2009). Für die Nierenschädigungen gibt es verschiedene Ursachen, die häufigste Ursache ist ein toxischer Tubulusschaden bedingt durch die Ablagerung von monoklonalen Leichtketten im Tubulusapparat der Nieren, die die Konzentrationsfähigkeit des Urins massiv einschränkt. Daher findet man bei den Myelompatienten in der Regel eher ein hypovolämisches Nierenversagen. Weitere Ursachen für die Verschlechterung der Niereninsuffizienz können eine Amyloidose, eine Hyperkalziämie, eine Hyperurikämie, eine Hyperviskosität, die Ablagerung von Immunkomplexen im Nierenparenchym und in seltenen Fällen eine Myelomzellinfiltration der Niere sein.

Der leichtfertige Einsatz von Röntgenkontrastmitteln, nichtsteroidialen Schmerzmitteln und/oder nephrotoxischen Antibiotika und Zytostatika kann die Nierenfunktion zusätzlich verschlechtern (Pönisch und Mitarb., 2012).

Eine weitere schwere Komplikation des MM ist die Ablagerung von Leichtketten des MM-Proteins als AL-Amyloid (Amyloid aus Leichtketten). Prognostisch besonders ungünstig sind die Amyloidablagerungen im Herz und in der Niere. Symptome der Herzamyloidose können eine restriktive Kardiomyopathie (im Herzultraschall ist eine deutliche Verdickung des Kammerseptums typisch) und Herzrhythmusstörungen (Amyloidablagerungen im Reizleitungssystem) sein.

Während häufige sekundäre neurologische Schädigungen durch Wirbelkörperdestruktionen beobachtet werden, sind primär durch das MM bedingte neurologische Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung selten (meningeale oder zerebrale MM-Beteiligung) oder von geringem Schweregrad (periphere Neuropathie).

## **1.5. Diagnostik**

### **1.5.1. Labordiagnostik im Blut und Urin**

#### **1.5.1.1. Bestimmung der monoklonalen Eiweißkomponente**

Typisch für das MM ist eine massiv erhöhte Blutsenkungsreaktion (BSR), die sogenannte Sturzsenkung. Da jedoch in den letzten 20 Jahren die routinemäßige Durchführung der BSR nicht mehr erfolgt, entfällt diese Methode als mögliches Patientenscreening.

Bei zwei Drittel der Patienten wird ein pathologisches monoklonales Immunglobulin im Serum nachgewiesen. Die Bestimmung des Immunglobulinsubtyps und der Monoklonalität des Myelomproteins erfolgt mittels immunologischer Methoden (z.B. nephelometrische Quantifizierung der einzelnen Immunglobulinklassen und Immunfixation). Da in der Immundiagnostik regelhaft polyklonale Testseren eingesetzt werden, führt das bei einem Teil der Patienten zu einer fehlerhaften (meist zu hohen) Quantifizierung des Myelomproteins. Die Quantifizierung des Myelomproteins erfolgt daher bei IgG- und den seltenen IgM-Myelomen standardmäßig unter Einsatz der Serumproteinelektrophorese. In der Elektrophorese fällt bei den meisten Patienten ein schmaler Peak in der Gammaglobulinfraktion (IgG- oder IgM-Paraproteine) oder in der Betaglobulinfraktion bei IgA-Myelomen auf. Da sich bei Patienten mit IgA-Myelomen häufig in der Elektrophorese das IgA-Myelomprotein nicht sicher von den normalen Proteinen abgrenzen lässt, ist bei IgA-Myelomen auch die Verwendung immunologischer Methoden zur Quantifizierung möglich. Bei einem kleineren Teil der Myelompatienten werden keine vollständigen Immunglobuline durch die Myelomzellen produziert. Hier kommt es zu einer Vermehrung freier Leichtketten im Serum und abhängig von der Nierenfunktion auch im Urin. Für die Quantifizierung der freien Leichtketten wird im Blut ein Immunoassay (Freelite®) eingesetzt. Da dieser im Urin häufig zu hohe Werte ergibt, ist dieser Test jedoch nicht für die Quantifizierung der Leichtkettenausscheidung im Urin zugelassen. Daher erfolgt im Urin die Quantifizierung mittels Pauschaltests, die die Gesamtheit der Kappa- oder Lambda-Leichtketten nachweisen.

#### **1.5.1.2. Weitere Laborparameter im Blut und Urin**

Routinemäßig sollte das kleine Blutbild mit Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten bestimmt werden. Während normalerweise die pathologischen Plasmazellen nur im Knochenmark nachweisbar sind, kommt es bei einigen Patienten zu einer in der Regel prognostisch ungünstigen Ausschwemmung von Plasmazellen ins Blut. Dies kann bei Diagnosestellung im Rahmen einer primären Plasmazellleukämie beobachtet werden. Jedoch kann auch im Therapieverlauf zu einem späteren Zeitpunkt eine höhere Zahl Plasmazellen im Blut verursacht durch die leukämische Ausschwemmung im Rahmen einer Krankheitsprogression nachgewiesen werden. Hier spricht man von einer sekundären Plasmazellleukämie.

Da es bei einem größeren Teil der Patienten zu einer leichten, moderaten oder schweren Einschränkung der Nierenfunktion kommen kann, ist eine regelmäßige Bestimmung der Nierenretentionsparameter (Serumkreatinin, Kreatinin-Clearance und Harnstoff) notwendig (Levey und Mitarb., 1999).

Die Bestimmung des Kalziumwertes dient als Hinweis auf den Schweregrad der Knochendestruktion, da im Rahmen des Abbaus von Knochenstrukturen Kalzium freigesetzt werden kann.

Bei der Bestimmung der Serumelektrophorese fällt regelmäßig als Zusatzinformation auch der Albuminwert auf, welcher eine prognostische Bedeutung besitzt.

#### **1.5.1.3. $\beta_2$ -Mikroglobulin**

Ein Unterbestandteil des HLA-I-Antigens (Humanes-Leukozyten-Antigen) ist das die Schwereketten stabilisierende  $\beta_2$ -Mikroglobulin. Das  $\beta_2$ -Mikroglobulin kann sowohl im Rahmen einer stärkeren Myelomzellproliferation als auch im Rahmen einer Nierenschädigung erhöht sein (Kumulation bei reduzierter Ausscheidung im Urin) und dient als prognostischer Parameter.

#### **1.5.2. Knochenmarkdiagnostik**

Die Verteilung der Plasmazellen im Knochenmark ist beim Myelompatienten zum Teil diffus, aber zum Teil auch herdförmig. Daher sollte zur Quantifizierung der Myelomzellen im Knochenmark eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt werden. Hier hat der Pathologe die Möglichkeit in einem größeren Knochenmarkareal (der Knochenmarkszylinder sollte einen Minstdurchmesser von 3 mm und eine Länge von 2 cm haben) eine repräsentative Quantifizierung der Plasmazellen durchzuführen. Allerdings spielt die Quantifizierung der Myelomzellen im Knochenmark in der Stadieneinteilung und der Prognosebeurteilung nur eine untergeordnete Rolle. Zusätzlich muss jedoch gesagt werden, dass es bei den meist ausgeprägt osteoporotischen Knochen häufig schwierig ist, einen qualitativ hochwertigen Knochenmarkszylinder zu gewinnen.

Zur zytologischen, immunologischen und genetischen Untersuchung der einzelnen Myelomzellen wird die Knochenmarkpunktion durchgeführt. Diese erfolgte früher als Sternalpunktion. Aufgrund der extrem seltenen schweren Komplikationen einer Sternalpunktion wird seit ca. 20 Jahren die Durchführung einer Beckenkammpunktion bevorzugt. Jedoch kann es auch bei dieser zu schweren, teils tödlichen Komplikationen kommen.

Morphologisch können die pathologischen Plasmazellen sehr reifzellig (Marschalko-Typ) und damit nicht sicher unterscheidbar von gesunden Plasmazellen, aber auch sehr unreif, pleomorph oder anaplastisch (asynchroner oder blastischer Typ) sein (Bartl und Mitarb., 1999).

#### **1.5.3. Genetik – Zytogenetik**

Die klassische zytogenetische Untersuchung unter Verwendung der Chromosomen-Bänderungsanalyse ist bei der meist geringen In-vitro-Proliferationsrate der Myelomzellen nur bei einem kleinen Teil der Patienten sinnvoll einsetzbar und wird daher nicht routinemäßig durchgeführt. Dagegen kann man mit der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) bei ca. 90% der Myelompatienten zytogenetische Aberrationen nachweisen. In einer größeren Phase III-Studie, bei der Bortezomib vor und nach autologer Stammzelltransplantation (SCT) eingesetzt wurde, erwiesen sich die Veränderungen del (17p13), +1q21 und t (4;14) als prognostisch besonders ungünstig (Neben und Mitarb., 2012). Im Gegensatz dazu wiesen Patienten mit einer t (11;14) oder mit einem hyperdiploiden Chromosomensatz eine günstigere Prognose auf. Obwohl in einigen Studien eine Stratifizierung nach dem genetischen Risikoprofil untersucht wurde, lässt sich bisher nicht generell eine optimale Behandlungsstrategie unter Verwendung von genetischen Risikomarkern definieren.



#### **1.5.4. Bildgebende Diagnostik**

Da bei ca. 80% der Patienten myelombedingte pathologische Veränderungen des Skelettsystems beobachtet werden können, stellt die radiologische Untersuchung einen Schwerpunkt der Diagnostik des MM dar. Die klassische Methode zum Nachweis von Knochenveränderungen war die Projektionsradiografie des Skelettes. Das sogenannte Röntgen-Plasmozytom-Programm oder „Pariser-Schema“ besteht aus Aufnahmen des Schädels, der Hals- /Brust- und Lendenwirbelsäule, des Thorax (einschließlich Rippendarstellung), des Beckens, der Humeri und der Femora. Zusätzlich sollen noch symptomatische Knochenregionen untersucht werden. Diese Untersuchungstechnik stellt jedoch durch die aufwendige und zeitintensive Lagerungstechnik eine erhebliche Belastung (einschließlich Schmerzbelastung bei symptomatischen Patienten) der Patienten dar. In den letzten Jahren wurde das klassische Röntgen jedoch durch die wesentlich sensitivere Methode der Computertomographie (Low-Dose-Knochen-CT) ersetzt. Mittels der CT-Untersuchung können osteolytische Veränderungen in der Knochenkortikalis besonders gut dargestellt werden. Der Einsatz der Magnetresonanztomografie ergibt zusätzliche Informationen über einen Knochenmarkbefall des Myeloms sowie über eventuelle zusätzliche Weichteiltumoren. Daher hat die MRT-Untersuchung einen besonders hohen Stellenwert bei Myelombefall der Wirbelsäule mit möglicher Schädigung des Rückenmarks. Der zusätzliche Einsatz der Positronenemissionstomografie in Kombination mit CT oder MRT wird gegenwärtig in verschiedenen Studien untersucht, hat aber in der klinischen Routine bisher nur einen geringen Stellenwert, zumal die Kostenübernahme durch die Krankenkassen in Deutschland noch nicht gewährleistet wird. Die knochenszintigrafische Untersuchung kann die Mehrzahl der osteolytischen Veränderungen nicht darstellen und sollte daher in der Diagnostik des MM nicht eingesetzt werden (Dimopoulos und Mitarb., 2009). In der Verlaufsbeobachtung bekannter Knochenveränderungen sieht man inzwischen von dem früher durchgeführten halbjährlichen Skelettröntgen ab und führt die radiologische Verlaufsdiagnostik nur noch bei klinischer Symptomatik durch.

#### **1.6. Stadieneinteilung und Prognoseindizes**

Die erste klinisch relevante und auch bis jetzt noch vielfach verwendete Stadieneinteilung wurde von Durie und Salmon 1975 publiziert (Tabelle 1) (Durie und Salmon, 1975). Diese auf klinischen Befunden und Laborparametern beruhende Einteilung kann sowohl für die Ermittlung der Therapiebedürftigkeit als auch als Prognoseparameter eingesetzt werden. Eine geringfügige Modifikation stellte die neue Klassifikation der Internationalen Myeloma Working Group dar, die 2003 publiziert wurde (Tabelle 2). Der wesentliche Unterschied zwischen den beiden Klassifikationen liegt darin, dass die Höhe des Myelomproteins für die Stadieneinteilung keine Rolle mehr spielt. Der jetzt verwendete Begriff Smouldering-MM stimmt in wesentlichen Grundzügen mit dem früher verwendeten Stadium I nach Salmon und Durie überein. Das symptomatische MM ist durch das Vorhandensein von sogenannten Endorganschäden definiert. Diese werden innerhalb der CRAB-Parameter definiert (Tabelle 3). Die Höhe des Myelomproteins im Serum und/oder Urin wird lediglich nur noch zur Unterscheidung des Smouldering-MM vom MGUS eingesetzt. Allerdings ist die Bestimmung des Plasmazellgehaltes im Knochenmark besonders bei herdförmigem Knochenmarkbefall sehr variabel, sodass es hier zu sehr diskrepanten Eingruppierungen kommen kann. Liegen Endorganschäden entsprechend den CRAB-Kriterien vor, ist eine Therapienotwendigkeit gegeben, wobei aber neben den klassischen CRAB-Kriterien auch noch weitere Endorganschäden wie MM-bedingte Polyneuropathie, Hyperviskosität, schwere

Infektionsneigung oder pathologische Allgemeinsymptome berücksichtigt werden müssen. Die CRAB-Kriterien können allerdings nicht zur Prognosebeurteilung herangezogen werden. In einer retrospektiven Untersuchung entwickelten innerhalb der ersten fünf Jahre ungefähr 10% der Patienten mit Smouldering-MM pro Jahr ein symptomatisches MM, in den Folgejahren lag bei den übrigen Patienten jedoch die Wahrscheinlichkeit, ein Myelom zu entwickeln, zwischen 3% und 1% pro Jahr (Kyle und Mitarb., 2007). Aufgrund dieser Erkenntnisse wurden in einer Phase III-Studie Patienten mit einem Hochrisiko-Smouldering-MM (Plasmazellen  $\geq 10\%$  und Serum M-Protein  $\geq 30$  g/l oder eines der beiden Kriterien plus  $\geq 95\%$  aberrante Plasmazellen plus Immunparese) frühzeitig mit einer Lenalidomid-/Dexamethason-Therapie behandelt (Mateos und Mitarb., 2013). Das 3-Jahre-Überleben konnte signifikant (94% vs. 80%,  $p=0,03$ ) verbessert werden, sodass eine Überarbeitung der IMWG-Kriterien erforderlich wurde. Nach der 2014 erfolgten Aktualisierung der IMWG-Kriterien wurden dann ein Plasmazellgehalt von  $\geq 60\%$  im Knochenmark, ein stark verändertes Leichtkettenverhältnis ( $\geq 100:1$ ) oder der Nachweis von mehreren fokalen Knochenmarkherden im MRT als zusätzliche Behandlungsindikation definiert (Rajkumar und Mitarb., 2014). Allerdings ist die Verwendung dieser zusätzlichen Kriterien sehr problematisch, da der Plasmazellgehalt im Knochenmark bei einigen Patienten sehr stark variiert und auch die radiologische Beurteilung von Knochenmarkläsionen mittels MRT bisher sehr untersucherabhängig ist. Abschließend muss daher festgestellt werden, dass weitere Untersuchungen zur Bestimmung der Therapiebedürftigkeit von Smouldering-Myelompatienten notwendig sind. Zur Prognosebeurteilung wird aktuell das internationale Staging System (ISS) eingesetzt (Tabelle 4) (Greipp und Mitarb., 2005). Aufgrund von zwei Laborparametern ( $\beta_2$ -Mikroglobulin und Albumin) werden hier drei prognostisch unterschiedliche Patientengruppen unterteilt. Der zentrale Parameter für diesen Risikoscore ist das  $\beta_2$ -Mikroglobulin, das sowohl bei einer hohen Myelomzellproliferation als auch bei einer prognostisch ungünstigen Niereninsuffizienz erhöht ist.

Tab. 1: Stadieneinteilung des MM nach Durie und Salmon (Durie und Salmon, 1975)

Stadium I	Stadium II	Stadium III
Normale Knochenstruktur oder solitäre Osteolyse	Weder Stadium I noch Stadium III	Fortgeschrittene Knochenläsion
<ul style="list-style-type: none"> <li>- IgG &lt; 50 g/l bzw.</li> <li>- IgA &lt; 30 g/l</li> <li>- Leichtketten im Urin &lt; 4 - g/24h</li> <li>- Hb &gt; 10 g/dl</li> <li>- Kalzium &lt; 2,6 mmol/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IgG 50-70 g/l bzw.</li> <li>- IgA 30-50 g/l</li> <li>- Leichtketten im Urin 4 -12 g/24h</li> <li>- Hb 8,5-10 g/dl</li> <li>- Kalzium &lt; 3 mmol/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IgG &gt;70 g/l bzw.</li> <li>- IgA &gt; 50 g/l</li> <li>- Leichtketten im Urin &gt; 12 g/24h</li> <li>- Hb &lt; 8,5 g/dl</li> <li>- Kalzium &gt; 3 mmol/l</li> </ul>
A: Serumkreatinin < 2 mg/dl B: Serumkreatinin $\leq$ 2 mg/dl		

Tab. 2: Diagnosekriterien (International Myeloma working Group, 2003)

Diagnosekriterien	MGUS	Smouldering MM	Symptomatisches MM behandlungspflichtig
Monoklonales Protein (g/l im Serum)	< 30	≥ 30, geringe Mengen (<1 g/24h) im Urin möglich	Vorhanden im Serum und/oder Urin
	und	und/oder	und/oder
Anteil der monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark (%)	< 10%	≥ 10%	>10% oder Plasmozytom
	und	und	und
Organschädigung CRAB-Kriterien	keine	keine	Organschädigung liegt vor

Tab. 3: CRAB-Kriterien (International Myeloma working group, 2003)

<b>C</b> – Kalziumkonzentration	im Serum > 10,5 mg/dl
<b>R</b> – Niereninsuffizienz	Kreatinin > 2 mg/dl
<b>A</b> – Anämie	Hämoglobinkonzentration < 10 g/dl oder 2 g/dl unter dem Normwert
<b>B</b> – Knochenerkrankung	Osteolysen und/oder Osteoporose

Tab. 4: International Staging System (ISS) (Greipp und Mitarb., 2005)

Serumkonzentration	
<b>Stadium I</b>	$\beta_2$ -Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin ≥ 35 g/l
<b>Stadium II</b>	$\beta_2$ -Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin < 35 g/l oder $\beta_2$ -Mikroglobulin 3,5 – <5,5 mg/l
<b>Stadium III</b>	$\beta_2$ -Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l

## **1.7. Remissionsbeurteilung**

Die Beurteilung der Remission erfolgt nach den IMWG-Kriterien (Durie und Mitarb., 2006; Kumar und Mitarb., 2016). Neben den Remissionskategorien stringente komplette Remission (sCR), komplette Remission (CR), sehr gute partielle Remission (VGPR), Partialremission (PR), minimale Remission (MR), stable disease (SD) und progressive disease (PD) wird häufig noch die Kategorie nahezu komplette Remission (nCR) verwendet. Da nicht jeder Krankheitsprogress zu einer sofortigen Therapieeinleitung führt, wird in vielen Studien zwischen dem progressfreien Überleben (PFS) und der Zeit bis zur nächsten Therapie (TNT) unterschieden.

## **1.8. Therapie**

### **1.8.1. Konventionelle Chemotherapie**

Anfang der Fünfzigerjahre wurde zeitgleich das Medikament Melphalan von Bergel und Stock und dessen DL-form (Sarcolysin) von Larionov und Mitarb. entwickelt. Der erste klinische Einsatz bei Myelompatienten erfolgte durch Blokhin und Mitarb. 1958 und zeigte Remissionsquoten von ungefähr 50%. In den Sechzigerjahren wurde von Alexanian die Kombinationschemotherapie von Melphalan und Prednison (MP-Schema) in die Myelomtherapie eingeführt. Diese Therapie bildete dann über 40 Jahre den Goldstandard für die Behandlung des Myeloms (Alexanian und Mitarb., 1969).

In den Folgejahren wurde eine Vielzahl von Polychemotherapieprotokollen in der Therapie des MM eingesetzt. Jedoch zeigte sich dann in einer 1998 publizierten Metaanalyse von 27 randomisierten Studien, dass zwar die ORR (Gesamtansprechrate) signifikant gesteigert (60% vs. 53,2%;  $p < 0,00001$ ), jedoch das Gesamtüberleben nicht verbessert werden konnte (Myeloma Trialists Collaborative Group, 1998).

Eine weitere Alternative für die Behandlung des MM stellt das vor über 50 Jahren in Jena entwickelte Bendamustin dar. In einer ersten Studie konnten 1969 Anger und Mitarb. die Wirksamkeit des Bendamustins in der Behandlung des Myeloms nachweisen. In einer 1998 beendeten randomisierten Phase III-Studie wurde die Kombination von Bendamustin und Prednison (BP) mit dem alten Therapiestandard MP bei älteren Patienten untersucht (Pönisch und Mitarb., 2006). In dieser Studie konnten eine signifikant verbesserte Ansprechrate, ein verlängertes PFS und eine verbesserte Lebensqualität für die BP-Therapie nachgewiesen werden. Aufgrund des Crossover-Designs wurde kein Unterschied im Gesamtüberleben (OS) nachgewiesen.

Der hochdosierte Einsatz von Dexamethason führt meist zu einer schnellen Reduktion der Tumormasse (Alexanian und Mitarb., 1992). Obwohl in dieser Arbeit die Langzeitverträglichkeit einer alleinigen Dexamethasontherapie als günstig eingeschätzt wurde, kommt es in der klinischen Routine meist schon nach wenigen Monaten unter Entwicklung schwerer Cushing-Symptome zum vorzeitigen Therapieabbruch.

### **1.8.2. Autologe Stammzelltransplantation**

Für jüngere Patienten stellt seit den Achtzigerjahren die Hochdosischemotherapie mit Transplantation hämatopoetischer Stammzellen die bevorzugte Therapiemöglichkeit dar.

Ein randomisierter Vergleich zwischen einer konventionellen Chemotherapie und einer autologen Knochenmarktransplantation wurde erstmals von der Intergroup Francais du Myelome (IFM 90) untersucht (Attal und Mitarb., 1996). In dieser Studie konnten zunächst

eine hochsignifikant bessere ORR (81% vs. 57%;  $p < 0,001$ ), ein 5-Jahres-PFS (28% vs. 10%;  $p = 0,01$ ) und 5-Jahres-OS (52% vs. 12%;  $p = 0,03$ ) nachgewiesen werden. Ungewöhnlich war an dieser Studie, dass in der konventionellen Therapiegruppe bei eigentlich prognostisch günstiger Patientenpopulation (medianes Alter 58 Jahre, 23% der Patienten im Stadium II nach Durie und Salmon) die 5-Jahres-Überlebensrate nur bei 12% lag. In einer 2005 von Levy und Mitarb. publizierten Metaanalyse von drei Phase III-Studien, die neben zwei französischen Studien der Myelome Autogreffe Group (MAG 90 und MAG 91) auch die IFM-90-Studie einschloss, konnte dann nur ein geringfügiger Überlebensvorteil für die transplantierten Patienten mit einem medianen OS von 53 Monaten vs. 50 Monaten für die Chemotherapiepatienten gefunden werden (HR 0,89; 0,74-1,07).

Auch in einer weiteren Metaanalyse mit neun randomisierten Studien konnte zwar ein signifikant verlängertes PFS (HR 0,75; 0,59-0,96), aber kein verlängertes OS (HR 0,92; 0,74-1,13) gefunden werden (Koreth und Mitarb., 2007).

Ursachen für das meist nur geringfügig verbesserte Gesamtüberleben der transplantierten Patienten könnten sowohl darin zu suchen sein, dass in einigen Studien Patienten der Chemotherapiegruppe im weiteren Verlauf dann doch autolog transplantiert wurden, als auch, dass sich Rezidive nach autologer SCT schwerer behandeln lassen.

Eine weitere Verbesserung der Therapieergebnisse konnte in der IFM-94-Studie durch die Einführung einer initialen autologen Doppeltransplantation in der Primärtherapie des MM erreicht werden (Attal und Mitarb., 2003). In einer retrospektiven Auswertung dieser Studie profitierten vor allem Patienten, die eine PR nach der ersten Transplantation erreicht hatten von der nachfolgenden zweiten Transplantation.

### **1.8.3. Allogene Transplantation**

Der Nutzen der allogenen SCT wurde in den letzten 15 Jahren in verschiedenen Studien untersucht. So erfolgte der Vergleich einer kombinierten autologen-allogenen SCT (reduzierte Intensität der Konditionierung) mit einer alleinigen Mono- oder Tandem-autologen Transplantation (Gahrton und Mitarb., 2013). Unter Verwendung einer besonderen statistischen Methode konnte in dieser Studie ein signifikant verlängertes Langzeitüberleben durch die Auto-Allo-Transplantation gefunden werden.

### **1.8.4. Neue Substanzen**

Durch die Einführung neuer Substanzen konnte in den letzten 20 Jahren die Prognose der Patienten mit MM drastisch verbessert werden. So stieg das mediane Überleben im Zeitraum von 1995 bis 2000 verglichen zum Zeitraum von 2001 bis 2006 von median 30 Monaten auf 45 Monate an (Kumar und Mitarb., 2008).

#### **1.8.4.1. IMiDS**

Bisher wurden die drei immunmodulatorischen Substanzen Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid in die Behandlung des MM eingeführt. Die Substanzen wurden sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit weiteren neuen Substanzen oder konventioneller Chemotherapie untersucht. Weiterhin erfolgte ihr Einsatz in der Induktionstherapie vor autologer bzw. als Konsolidierungs-/Erhaltungstherapie nach autologer SCT.

#### **1.8.4.1.1. Thalidomid**

Der Effekt von Thalidomid in der Behandlung von refraktären Myelompatienten wurde erstmals durch die Arbeitsgruppe von Barlogie untersucht (Singhal und Mitarb., 1999). In einer Vielzahl von Phase II-Studien wurde versucht über eine Dosisescalation bis zu Thalidomiddosierungen von 800 mg täglich die Effektivität zu steigern (Glasmacher und Mitarb., 2006). Jedoch führten Dosierungen von 400-800 mg Thalidomid zu schweren, meist neurologischen Nebenwirkungen, sodass sich in den letzten zehn Jahren niedrigere Dosierungen meist zwischen 50-200 mg täglich durchgesetzt haben, die sich auch gut für eine Kombinationstherapie eignen. In einer Phase I-Studie der Ostdeutschen Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie (OSHO) konnte die Kombination von Thalidomid mit Bendamustin und Prednisolon bei einem sehr günstigen Nebenwirkungsprofil eine ORR von 86% bei einem PFS von elf Monaten bei rezidierten MM-Patienten erreichen (Pönisch und Mitarb., 2008). In der Primärtherapie erfolgte der Vergleich einer Kombination von Melphalan und Prednison plus Thalidomid (MPT) mit einer dosisreduzierten autologen SCT bei älteren Myelompatienten (IFM 99-06). In dieser Studie zeigte das MPT-Regime ein mit 51,6 Monaten signifikant verbessertes OS, im Vergleich zur dosisreduzierten autologen SCT (38,3 Monate) und im Vergleich zur MP-Therapie (33,2 Monate) (Facon und Mitarb., 2007). Aufgrund der sehr guten Daten für das MPT-Protokoll löste die MPT-Kombination zwischenzeitlich das MP-Protokoll für die First-line-Therapie der älteren Patienten außerhalb von Deutschland ab.

#### **1.8.4.1.2. Lenalidomid**

Eine Weiterentwicklung der immunmodulatorischen Substanzen stellt das Lenalidomid dar, welches im Gegensatz zu Thalidomid eine deutlich stärkere immunmodulatorische Wirkung bei gleichzeitig etwas geringerer antiangiogenetischer Wirksamkeit sowie einer deutlich geringeren neurologischen und gastrointestinalen Toxizität aufweist. In zwei großen Phase III-Studien (Nordamerika: MM-009, Weber und Mitarb., 2007; Europa: MM-010, Dimopoulos und Mitarb., 2007) wurde die Kombination Lenalidomid, Dexamethason mit einer Dexamethason-Monotherapie bei rezidierten MM-Patienten untersucht. Im Lenalidomid-Arm lag die ORR in beiden Studien bei ca. 60% und das mediane PFS bei elf Monaten. In den vergangenen zehn Jahren wurde Lenalidomid in einer Vielzahl von Kombinationen mit konventioneller Chemotherapie oder neuen Substanzen untersucht. So konnte in einer DSMM-Studie (Deutsche Studiengruppe für Multiples Myelom) bei rezidierten MM-Patienten ein PFS von zehn Monaten und ein OS von über zwei Jahren für die Kombination von Lenalidomid mit Adriamycin und Dexamethason gefunden werden (Knop und Mitarb., 2009). Aufgrund der hohen Neutropenierate wird in dieser Studie der regelhafte Einsatz von G-CSF erforderlich.

In der Primärtherapie wurde zunächst in einer Phase III-Studie (MM-015) der alte Therapiestandard Melphalan/Prednison (MP) mit der Kombination Lenalidomid 10 mg täglich plus MP (MPR) verglichen (Palumbo und Mitarb., 2012). Die Hälfte der mit MPR behandelten Patienten erhielt eine zusätzliche Lenalidomid-Erhaltungstherapie bis zum Progress. In dieser Studie zeigte der Studienarm MPR mit Lenalidomid-Erhaltungstherapie ein hochsignifikant verbessertes PFS im Vergleich zu den beiden anderen Studienarmen (MPR-R 31 Monate, MPR 14 Monate, MP 13 Monate). Aufgrund einer kumulativ relativ hohen Toxizität wurde insbesondere bei älteren Patienten eine Dosisreduktion erforderlich. In einer weiteren Studie (MM-020/ first Trial) wurde dann der zwischenzeitliche Therapiestandard MPT mit einer Kombinationstherapie von Lenalidomid und niedriger dosiertem Dexamethason (Rd) verglichen. Rd wurde entweder über 18 Monate oder bis zum Progress gegeben (Benboubker

und Mitarb., 2014). Das kontinuierlich applizierte Rd ergab mit 25,5 Monaten ein signifikant verlängertes PFS im Vergleich zu einer 18monatigen Rd-Therapie (20,7 Monate) und zu MPT (21,2 Monate). Aufgrund dieser Ergebnisse wurden 2015 MPR und Rd für die Primärtherapie der älteren Myelompatienten in Europa zugelassen.

#### **1.8.4.1.3. Pomalidomid**

Das bisher wirkungsstärkste bekannte IMiD ist das Pomalidomid.

In mehreren Phase III-Studien wurde Pomalidomid in späten Therapielinien bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM eingesetzt. In der MM-003-Studie konnte durch die Kombination von Pomalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason im Vergleich zu einer alleinigen Dexamethasondosis das PFS von 1,9 Monate auf 4,0 Monate ( $p < 0,0001$ ) gesteigert werden (San Miguel, 2013). In einer Phase IIIB-Studie (MM-010) konnte bei ähnlich stark vorbehandelten Patienten ein medianes PFS von 4,6 Monaten bei Patienten erreicht werden, die ebenfalls Pomalidomid plus Dexamethason low dose erhalten hatten (Dimopoulos und Mitarb., 2016a).

#### **1.8.4.2. Proteasomeninhibitoren**

##### **1.8.4.2.1. Bortezomib**

Der erste beim MM breit eingesetzte Proteasomeninhibitor war das Bortezomib. Proteasomen sind zylindrische Enzymkomplexe die sich vorwiegend im Zytoplasma befinden und dem Abbau apoptose-induzierender Proteine dienen. Nicht mehr benötigte Eiweißmoleküle werden mit einer Ubiquitinkette markiert und in den Proteasomen in Proteinfragmente aufgespalten. Bortezomib (Velcade®) hemmt reversibel die Proteasomen und verhindert damit den Abbau apoptose-induzierender Proteine.

Bortezomib zeigte in der APEX-Studie als Monotherapie bei rezidivierten/refraktären MM-Patienten eine ORR von 43% und eine CR-Rate von 9% bei medianem OS von 29,8 Monaten (Richardson und Mitarb., 2007). Durch die Kombination von Bortezomib mit konventioneller Chemotherapie oder anderen neuen Substanzen konnte sowohl in der Rezidiv- als auch in der Primär-Behandlung eine deutliche Verbesserung der klinischen Ergebnisse erzielt werden. So lag das mediane PFS für die Kombination von Bortezomib mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin bei stärker vorbehandelten Patienten bei 9,3 Monaten im Vergleich zu nur 6,5 Monaten bei einer Bortezomib-Monotherapie (Orlowski und Mitarb., 2007). In der Primärtherapie wurde in der VISTA-Studie Bortezomib in der Kombination mit MP mit einer alleinigen MP-Therapie verglichen. Das mediane PFS lag bei VMP bei 27,2 Monaten vs. 20,0 Monaten bei MP. Das Gesamtüberleben nach 38 Monaten konnte mit 85% gegenüber 38% mehr als verdoppelt werden (Mateos und Mitarb., 2008).

Die Kombination von Bendamustin mit Bortezomib und Kortikosteroiden wurde in zwei parallel durchgeführten Phase II-Studien in der Erstlinientherapie des MM untersucht. In der ersten Studie bei 40 älteren Patienten lag die ORR bei 83% (Berdeja und Mitarb., 2013). In der zweiten Studie, in die 58 neudiagnostizierte MM-Patienten eingeschlossen wurden, lag die ORR bei 84% (Mateos und Mitarb., 2015). In einer Subgruppe von 42 transplantationsfähigen Patienten konnte bei 35 Patienten eine autologe SCT nach median sechs Zyklen durchgeführt werden. In einer retrospektiven Auswertung konnte nach einer Induktionstherapie mit Bendamustin, Prednison und Bortezomib (BPV) bei 35 Patienten eine Stammzellmobilisierung erfolgreich vorgenommen werden (Poenisch und Mitarb., 2015). Nach einer Induktionstherapie mit median zwei Zyklen BPV lag in dieser Studie die ORR bei 89%. Die Kombination von

Bendamustin, Bortezomib und Kortikosteroiden wurde ebenfalls bei rezidierten MM-Patienten untersucht. In verschiedenen Studien, die sich hinsichtlich der Einschlusskriterien bezüglich des Patientenalters, der Komorbiditäten und der Anzahl der Vortherapien unterschieden, lag die ORR zwischen 30% und 76% (Offidani und Mitarb., 2013; Berendson und Mitarb., 2013; Pönisch und Mitarb., 2013b, Ludwig und Mitarb., 2014).

#### **1.8.4.2.2. Carfilzomib**

Carfilzomib ist ein Proteasomeninhibitor aus der Epoxyketongruppe, der zu einer irreversiblen Hemmung der Proteasomen führt und eine wesentlich geringere Polyneuropathierate aufweist. Die Kombination von Carfilzomib und Dexamethason wurde mit dem bisherigen Therapiestandard Bortezomib und Dexamethason bei mittelstark vorbehandelten rezidierten MM-Patienten in der Phase III-(ENDEAVOR)-Studie untersucht. In der Carfilzomib-Gruppe lag das mediane PFS mit 18,7 Monaten doppelt so hoch wie in der Bortezomib-Gruppe (Dimopoulos und Mitarb., 2016b).

Die Kombination von Carfilzomib mit Lenalidomid und Dexamethason ergab bei rezidierten MM-Patienten ein überdurchschnittlich gutes PFS von 26,3 Monaten sowie eine 2-Jahres-Überlebensrate von 73,3% (Stewart und Mitarb., 2015).

#### **1.8.4.2.3. Ixazomib**

Ixazomib ist ein oraler Proteasomeninhibitor aus der Boronategruppe, der sich reversibel an das Proteasomen bindet. In einer Phase III-Studie (Tourmaline-MM1-Studie) konnte die Kombination von Ixazomib mit Lenalidomid und Dexamethason das PFS im Vergleich zu einer alleinigen Lenalidomid/Dexamethason-Therapie signifikant von 14,7 Monaten auf 20,6 Monate verbessern ( $p=0,01$ ) (Moreau und Mitarb., 2016). Im Vergleich zu Bortezomib ist die periphere Polyneuropathierate wesentlich geringer.

#### **1.8.4.3. HDAC Inhibitoren**

Neben dem Abbau apoptoseinduzierender Eiweiße in der Zelle mittels Proteasomen gibt es einen alternativen Weg für den Abbau apoptoseinduzierender Eiweiße über den Aggresomweg. Dieser alternative Weg kann durch Histondeacetylaseinhibitoren (HDAC Hemmer) gehemmt werden (Abbildung 1). In der PANORAMA-I-Studie (Phase III) konnte insbesondere bei stark vorbehandelten Patienten eine deutliche Verbesserung des PFS mittels der Kombination Panobinostat mit Bortezomib und Dexamethason im Vergleich zu nur mit Bortezomib/Dexamethason behandelten Patienten beobachtet werden (San-Miguel und Mitarb., 2016).



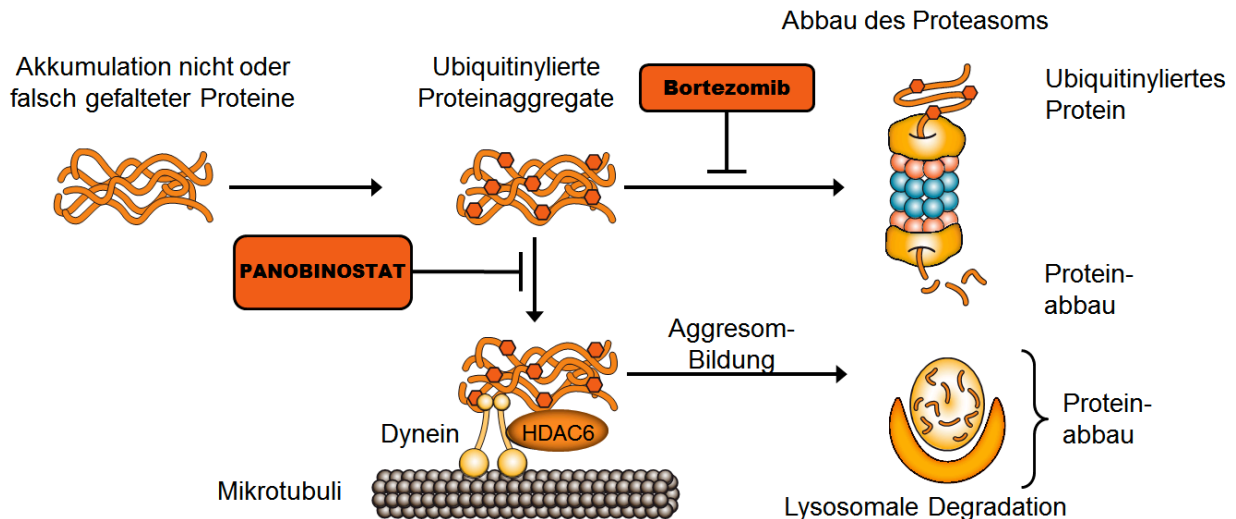


Abb. 1: Die gleichzeitige Hemmung des Proteasomen-Signalweges durch Bortezomib und des Aggresomen-Signalweges durch Panobinostat führt zur Bildung intrazellulärer fehlgefalteter zytotoxischer Proteine und damit zur Apoptose von Myelomzellen. Modif. nach Hideshima 2011

#### 1.8.4.4. Monoklonale Antikörper

Im Gegensatz zu den Non Hodgkin Lymphomen haben monoklonale Antikörper erst sehr spät den Weg in die Therapie des MM gefunden.

Bisher erfolgte der Einsatz von monoklonalen Antikörpern gegen das CS1 Antigen (SLAMF7 Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family Member 7 receptor) sowie gegen das CD38 Antigen.

##### 1.8.4.4.1. SLAMF7 (CS1-Antikörper)

Die Wirkung des monoklonalen Antikörpers Elotuzumab beruht auf einem dualen Wirkmechanismus. Elotuzumab bindet sich an das SLAMF7-Antigen, welches auf Myelomzellen stark exprimiert wird. Gleichzeitig aktiviert Elotuzumab die natürlichen Killerzellen, die dann die markierte Myelomzelle zerstören. Der Antikörper weist in der Monotherapie nur eine geringe Aktivität auf, jedoch konnte in der Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei rezidierten Myelompatienten eine signifikante Verbesserung des PFS und des OS erreicht werden (Jakubowiak und Mitarb., 2016).

##### 1.8.4.4.2. CD38-Antikörper

In den letzten Jahren wurden mehrere gegen das CD38-Antigen gerichtete Antikörper in der Myelomtherapie eingesetzt. Am weitesten fortgeschrittenen ist bisher die Entwicklung des Antikörpers Daratumumab, der sowohl eine direkte Immunwirkung auf die Myelomzelle hat, aber auch zu einer direkten Apoptoseinduktion der Myelomzelle und zu verschiedenen systemischen immunvermittelten Wirkungen zum Nachteil der Myelomzelle führt. Daratumumab zeigt sowohl in der Monotherapie eine Anti-Myelom-Wirksamkeit als auch in

der Kombination mit Bortezomib oder Lenalidomid. In der CASTOR-Studie konnte bei bisher sehr kurzer Nachbeobachtungszeit das 12-Monate-PFS von 26,9% auf 60,7% für die Kombination von Daratumumab mit Bortezomib/Dexamethason gegenüber einer alleinigen Bortezomib/Dexamethason-Therapie gesteigert werden (Palumbo und Mitarb., 2016).

### **1.9. Aufgabenstellung der Promotionsarbeit**

In der vorliegenden Arbeit soll eine Kombination des klassischen Chemotherapieprotokolls Bendamustin und Prednisolon mit dem IMiD Lenalidomid (Revlimid®) (RBP) bei Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem (1. und 2. Rezidiv) MM untersucht werden. In einer vorgeschalteten Phase I-Studie wurde unter Einschluss von 21 Patienten die maximal tolerable Dosis (MTD) als höchstes untersuchtes Dosislevel mit folgender Dosierung bestimmt: Lenalidomid 25 mg/d Tag 1-21, Bendamustin 75 mg/m<sup>2</sup> Tag 1+2, Prednisolon 100 mg Tag 1-4 (Pöisch und Mitarb., 2013a). In dieser Studie konnte bei 16 von 21 Patienten (76%) mindestens eine PR erreicht werden (1sCR, 1 nCR, 5 VGPR, 9 PR). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten lag nach 18 Monaten das PFS bei 48% und das OS bei 64%. In der sich anschließenden Phase II-Studie sollte nun unter Einbeziehung weiterer 20 Patienten die Sicherheit, Tolerabilität und Wirksamkeit des in der Phase I festgelegten Therapieregimes untersucht werden (Hauptzielkriterium: Bestimmung der Sicherheit, Nebenzielkriterien: ORR, PFS und OS nach 18 Monaten). Weiterhin sollte dieses Therapieregime mit ähnlichen Kombinationsschemata verglichen werden.

In zwei zeitgleich zu unserer Studie durchgeführten Phase I/II-Studien bei stärker vorbehandelten Myelompatienten (median drei Vortherapielinien) wurden unterschiedliche MTD für die Kombination Bendamustin mit Lenalidomid und Dexamethason ermittelt. In der Studie von Lentzsch und Mitarb. (2012) lag die MTD für Bendamustin bei 75 mg/m<sup>2</sup> Tag 1+2, Lenalidomid bei 10 mg/d Tag 1-21 und Dexamethason bei 40 mg wöchentlich. In dieser Studie betrug die ORR 52% und das PFS nach einem Jahr 20%. Infolge einer längerfristigen Neutropenie und/oder Thrombozytopenie wurde eine Therapieunterbrechung bei neun von 29 Patienten (31%) erforderlich. Bei weiteren zwölf Patienten (41%) wurde der Einsatz von G-CSF bei verlängerter Grad 3 oder 4 Neutropenie notwendig.

In einer weiteren 2015 von Kumar und Mitarb. publizierten Studie, bei ähnlich intensiv vorbehandelten Patienten, lag die MTD für Bendamustin bei 75 mg/m<sup>2</sup> Tag 1+2, Lenalidomid bei 25 mg/d Tag 1-21 und Dexamethason bei 40 mg wöchentlich. In dieser Studie betrug die ORR 49%, einschließlich 29% mit VGPR oder besser. Infolge der höher dosierten Therapie kam es jedoch in dieser Studie bei 94% der Patienten zu einer Grad 3/4 hämatologischen Toxizität. Bei 37% der Patienten wurde ein vorzeitiger Therapieabbruch infolge vorwiegend hämatologischer Toxizität notwendig.

## **2. Material und Methodik**

### **2.1. Patienten**

Im Phase II-Teil sollten 20 Patienten mit der in der Phase I (Pönisch und Mitarb., 2013a) definierten MTD eingeschlossen werden. Alle Patienten mussten eine schriftliche Einverständniserklärung nach ausführlicher Studienaufklärung vor Einschluss in die Studie unterzeichnen. Den Patienten stand es frei, jeder Zeit ohne Angabe von Gründen die Therapie innerhalb der Studie zu beenden. Das Studienprotokoll, die Patienteninformation und die Einverständniserklärung wurden von den lokalen Ethikkommissionen der teilnehmenden Studienzentren in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Regelungen und der Deklaration von Helsinki genehmigt. Der Phase II-Teil der Studie wurde multizentrisch in folgenden Zentren durchgeführt: Universitätsklinikum Leipzig, Universitätsklinikum Rostock, Universitätsklinikum Jena, hämatologisch/onkologische Gemeinschaftspraxis Leipzig Dr. med. Schwarzer, hämatologisch/onkologische Praxis Naunhof Dr. med. Uhlig. Die Patienten mussten die nachfolgenden Einschluss- und Ausschlusskriterien vollumfänglich erfüllen.

#### **2.1.1. Einschlusskriterien**

1. Freiwillige Unterzeichnung des vollständig verstandenen Einwilligungsförmulars
2. Alter zum Zeitpunkt der Unterzeichnung  $\geq 18$  Jahre
3. Lebenserwartung von mindestens drei Monaten
4. In der Lage sein, sich an den für die Studie erforderlichen Anwesenheitszeitplan und andere Anforderungen des Studienprotokolls zu halten
5. Rezidiertes oder refraktäres MM (nur 1 und 2 Rezidiv) im Stadium 2 oder 3 nach autologer SCT oder konventioneller Chemotherapie (histologisch oder zytologisch gesichert/ Durie und Salmon Kriterien) mit nachweisbarem Myelomprotein im Blut oder Urin
6. Vorherige Krebstherapien, einschließlich Bestrahlung, Chemotherapie und Chirurgie, müssen mindestens vier Wochen vor Studieneinschluss abgebrochen worden sein (ausgeschlossen Kortikosteroidtherapie)
7. ECOG  $\leq 2$  bei Studieneinschluss
8. Labor:
  - absolute Neutrophilenzahl  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
  - Thrombozytenzahl  $\geq 100 \times 10^9/l$
  - GFR  $\geq 50$  ml/min
  - Gesamtbilirubin  $\leq 1,5$  mg/dl
  - AST (SGOT)/ ALT (SGPT)  $\leq 2 \times$  ULN oder  $\leq 5 \times$  ULN bei Lebermetastasierung
9. Keine malignen Vorerkrankungen innerhalb der letzten 5 Jahre mit Ausnahme eines derzeit behandelten Basalzellkarzinoms, Plattenepithelkarzinom der Haut oder carcinoma in situ der Zervix oder Brust
10. → Gebärfähige Patientinnen müssen:
  - Verstehen, dass die Studienmedikation potentiell teratogen ist
  - Damit einverstanden und in der Lage sein, vier Wochen vor Beginn, während der gesamten Studie (einschließlich Dosis-Unterbrechungen) und vier Wochen nach Ende der Studienmedikation eine wirksame Empfängnisverhütung ohne Unterbrechung einzuhalten – auch bei Amenorrhoe; dies gilt, es sei denn, die Patientin verpflichtet sich zur absoluten und kontinuierlichen Abstinenz

- Wirksame Methoden der Verhütung:
  - Implantat \*\*
  - Levonorgestrel-freisetzendes Intrauterinsystem (IUS)\*\*
  - Medroxyprogesteronacetat Depot
  - Eileitersterilisation
  - ausschließlich Geschlechtsverkehr mit einem vasktomierten männlichen Partner; die Vasktomie muss durch zwei negative Samenanalysen bestätigt werden
  - Ovulationshemmende Progesteron- Pillen (d.h. Desogestrel)
- Einem medizinisch betreuten Schwangerschaftstest mit einer minimalen Sensitivität von 25mIU/ml nicht mehr als drei Tage nach Beginn der Studienmedikation zustimmen, wenn sie vorher mindestens vier Wochen effektiv verhütet haben. Diese Vorschrift betrifft auch gebärfähige Frauen, die durchgehend und konsequent sexuell abstinert waren.
- Einen medizinisch betreuten Schwangerschaftstest alle 4 Wochen einschließlich 4 Wochen nach Behandlungsende durchzuführen, ausgenommen nach Eileitersterilisation. Der Test sollte nicht mehr als drei Tage vor dem Beginn der nächsten Behandlung durchgeführt werden. Diese Vorschrift betrifft auch gebärfähige Frauen, die durchgehend und konsequent sexuell abstinert waren.

→ männliche Patienten müssen:

- Während der Studientherapie, auch während jeder Dosisunterbrechung und eine Woche nach Beendigung Kondome nutzen, wenn ihre Partnerin potenziell gebärfähig ist und keine Empfängnisverhütung vornimmt.
- Sich damit einverstanden erklären, während und eine Woche nach der Studientherapie kein Sperma zu spenden

→ alle Patienten müssen:

- Zustimmen, während und eine Woche nach Studientherapie kein Blut zu spenden
- Zustimmen, die Studienmedikation nicht an Dritte weiterzugeben und nicht eingenommene Medikation zurückzugeben

## **2.1.2. Ausschlusskriterien**

1. Jegliche schweren Erkrankungen, Laborunregelmäßigkeiten oder psychiatrische Erkrankungen, die den Patienten daran hindern, das Zustimmungsförmular zu unterzeichnen
2. Schwangere oder stillendende Frauen
3. Jeglicher Zustand, Laborunregelmäßigkeiten eingeschlossen, der dafür sorgt, dass Patienten durch die Teilnahme an der Studie entweder einem inakzeptablen Risiko ausgesetzt werden oder durch ihre Teilnahme das Risiko besteht, dass die Studiendaten nicht exakt interpretiert werden können
4. Patienten mit Kontraindikationen (Ausschlusskriterium) zur Behandlung mit Lenalidomid, Bendamustin, und Prednisolon
5. Unkontrollierte oder schwere Herz-Kreislauf-Erkrankung, einschließlich Herzinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn, NYHA III oder IV, unkontrollierte Angina pectoris oder andere schwere Herzrhythmusstörungen ( $\geq$  Lown 3)
6. Einnahme von/Teilnahme an anderen experimentellen Medikamenten/Therapien innerhalb der letzten 28 Tage

7. Bekannte allergische Reaktion auf Thalidomid oder Purin-Analoga
8. Entwicklung von Erythema nodosum unter Thalidomideinnahme
9. Verwendung von Lenalidomid und Bendamustin in den letzten sechs Monaten
10. Gleichzeitige Verwendung von anderen Antikrebsmitteln und -Therapie, die nicht im Studienplan vorgesehen sind
11. HIV-, Hepatitis A-/B- oder C- Infektion

## **2.2. Studiendesign**

Zweck der prospektiven multizentrischen Open-label-Phase-II-Studie war die Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit der Kombinationstherapie von Lenalidomid in Kombination mit Bendamustin und Prednisolon bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem MM. Hauptzielkriterium der Phase II-Studie war die Bestimmung der Sicherheit (Art, Häufigkeit, Schweregrad und Zusammenhang von unerwünschten Ereignissen zur Studientherapie) des eingesetzten Behandlungsprotokolls. Nebenzielkriterien waren die Bestimmung der Remissionsrate, des PFS und des OS nach 18 Monaten.

## **2.3. Behandlungsprotokoll**

In der vorgeschalteten, abgeschlossenen Phase I-Studie wurde innerhalb des Dosis-Eskalations-Schemas mit drei bis sechs Patienten pro Dosislevel die MTD nicht erreicht (Pönisch und Mitarb., 2013a). Deshalb wurde in der vorliegenden Phase II-Studie das höchste Dosislevel verwendet: Bendamustin ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) als 30 Minuten-Infusion Tag 1 und 2, Prednisolon 100 mg oral Tag 1-4 und Lenalidomid 25 mg oral an den Tagen 1-21. Die Zyklen wurden im Zeitabstand von 28 Tagen für maximal acht Zyklen wiederholt oder bis eine Krankheitsprogression beobachtet wurde. Behandlungsverzögerungen und Dosisreduktionen wurden auf Grundlage der Toxizität im vorherigen Zyklus durchgeführt. Im Fall einer hämatologischen Toxizität mit Schweregrad  $\geq 3$  wurde der nächste Zyklus zunächst um maximal zwei Wochen verzögert. Im Falle einer weiter anhaltenden Toxizität wurde eine Dosis-Deeskalation entsprechend dem in Tabelle 5 aufgeführten Schema notwendig. Patienten mit einer Remission oder stabilen Erkrankung (SD) nach acht Zyklen erhielten eine Erhaltungstherapie mit 10 mg Lenalidomid, Tag 1-21 mit nachfolgenden sieben Tagen Pause als Erhaltungstherapie für maximal zehn Zyklen. Bei klinischer Notwendigkeit erhielten die Patienten die bestmöglichen unterstützenden Therapien einschließlich Erythrozytentransfusionen und Gabe weiterer Blutprodukte, Antibiotika und Antiemetika. Pegfilgrastim (Neulasta®) wurde bei Neutrophilenzahlen unter  $1 \text{ Gpt/l}$  für mehr als drei Tage und als Sekundärprophylaxe gegeben. Eine Thromboembolieprophylaxe mit ASS 100 mg, niedermolekularen Heparinen oder oralen Antikoagulanzen war unter Berücksichtigung des Risikoprofils bei allen Patienten zwingend erforderlich.

Tab. 5: RBP – Dosis-Deeskalations-Schema

Dosislevel	Bendamustin	Lenalidomid	Prednisolon
0	75 mg/m <sup>2</sup> /d d1+2	25 mg/d d1-21	100 mg d1-4
-1	60 mg/m <sup>2</sup> /d d1+2	20 mg/d d1-21	100 mg d1-4
-2	50 mg/m <sup>2</sup> /d d1+2	15 mg/d d1-21	100 mg d1-4
-3	50 mg/m <sup>2</sup> /d d1+2	10 mg/d d1-21	100 mg d1-4

## 2.4. Definition der Remission

Die Bestimmung der Remission erfolgte auf Grundlage der *international uniform response criteria for MM* (Durie und Mitarb., 2006). Zusätzlich wurden die Kategorien nCR und MR zur genaueren Beschreibung der Remissionsqualität verwendet. Die CR wurde in zwei Kategorien unterteilt: CR und sCR. Eine CR lag bei vollständiger Abwesenheit eines messbaren Myelomproteins im Serum und Urin, bestimmt mit der Immunfixation, und weniger als 5% Plasmazellen im Knochenmark vor. Eine sCR lag vor, wenn zusätzlich zu den Kriterien der CR ein normales Verhältnis der freien Leichtketten und eine komplette Abwesenheit von klonalen Zellen im Knochenmark unter Verwendung der Immunhistochemie oder der Immunfluoreszenz gefunden wurde. Die nCR ist eine Subkategorie der PR. Charakterisiert wurde sie durch das Fehlen eines Myelomproteins im Serum und Urin unter Verwendung der Elektrophorese, aber noch positiver Immunfixation, beziehungsweise, wenn bei negativer Immunfixation keine adäquate Knochenmarkdiagnostik erfolgt war. Eine VGPR bestand, wenn das Serummyelomprotein um mindestens 90% reduziert wurde. Eine PR wurde definiert als Abfall des Serummyelomproteins um mindestens 50% und eine Reduktion des Myelomproteins im Urin um mindestens 90% bei gleichzeitigem Abfall des Myelomproteins im Urin auf unter 200 mg/24h. Eine MR lag bei einer Reduktion des Myelomproteins im Serum zwischen 25% und 49% und im Urin zwischen 50% und 89% vor. Eine Reduktion des Myelomproteins von weniger als 25% im Serum oder weniger als 50% im Urin wurde als SD klassifiziert. Eine Progression der Erkrankung (PD) lag bei einem Anstieg des Myelomproteins um mindestens 25% und mindestens 5 g/l vor. Alle Remissionskriterien im Blut und Urin wurden während der ersten zwei Zyklen wöchentlich und danach monatlich bestimmt.

## 2.5. Evaluation der Effektivität und Toxizität

Die Patienten wurden vor Studieneintritt bezüglich des Krankheitsstatus und der Studieneignung innerhalb eines Zeitraumes von 28 Tagen bewertet. Es wurde bei jedem Patienten eine detaillierte Untersuchung durchgeführt: Krankengeschichte, körperliche Untersuchung einschließlich einer ausführlichen neurologischen Untersuchung, Bestimmung des WHO-Performance-Status, Bestimmung von Laborparametern (einschließlich  $\beta_2$ -Mikroglobulin, Serumprotein, Serumproteinelektrophorese, Serum-Leichtketten-Assay (Freelite®), 24-stündige Urinsammlung für Protein-Quantifizierung und Urin-Proteinelektrophorese, Myelomprotein-Typisierung von Serum und Urin,

Immunfixationselektrophorese, Serumkreatinin, Serumkalzium und C-reaktives Protein), Elektrokardiogramm, Echokardiografie, radiologische Skelettdiagnostik/Röntgen-Thorax und Knochenmarkpunktion/-biopsie. Die Myelom-Protein-Konzentration wurde bestimmt, indem das Integral der Fläche unter der Myelom-Protein-Kurve unter Verwendung von Elektrophorese gemessen und als Anteil des gesamten Serumproteins berechnet wurde.

Nebenwirkungen wurden im ersten und zweiten Zyklus wöchentlich und in vierwöchigen Intervallen in den folgenden Zyklen erfasst. Die Evaluierungen umfassten Labor- und klinische Untersuchungen, einschließlich einer vollständigen körperlichen und neurologischen Untersuchung. Das Monitoring der Toxizität erfolgte unter Verwendung des National Cancer Institute Common Toxicity Version 3.0 ([www.ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html](http://www.ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html)). Nach dem Absetzen der Studienmedikation wurden alle Patienten vierwöchentlich in den ersten 18 Monaten nach Studieneintritt und anschließend für weitere 18 Monate in Intervallen von sechs Monaten weiterbeobachtet.

## **2.6. Statistische Methoden**

Die Stichprobengröße der im Phase II-Teil der Studie teilnehmenden 20 Patienten war erforderlich, um mit einer Wahrscheinlichkeit von 87,8% jedes unerwünschte Ereignis, welches mit einer Häufigkeit von mindesten 10% auftritt, zu detektieren. Zusätzlich war vorgesehen, die sechs Patienten aus dem Dosislevel der MTD der Phase I-Studie in die Auswertung der Phase II-Studie mit einzubeziehen. Die Datenerfassung erfolgte durch externes Monitoring der Firma ClinAssess GmbH. Für die vorliegende Auswertung wurden die Daten aller Patienten (Phase II und höchstes Dosislevel Phase I) bis einschließlich 31.01.2016 erfasst. Das OS wurde ausgehend vom Zeitraum des Studieneinschlusses bis zum Zeitpunkt des Todes und das PFS ausgehend vom Studieneinschluss bis zum Zeitpunkt des Rezidivs, der Progression oder des Todes des Patienten gemessen. OS und PFS wurden mittels Kaplan-Meier-Überlebensanalysen bestimmt. Patienten, die eine allogene oder autologe SCT nach RBP-Therapie erhielten, wurden für den Endpunkt PFS mit dem Datum des ersten Tages des Stammzellmobilisierungszyklus zensiert.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Patientencharakteristika**

Zwischen Juli 2011 und September 2013 nahmen 20 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM an der vorliegenden Phase II-Studie teil. Zusätzlich wurden sechs Patienten vom höchsten Dosislevel der vorgeschalteten Phase I-Studie in die Studiauswertung einbezogen. Ein Patient mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 37,4 ml/min) wurde nach Studieneinschluss, nachdem die Verletzung der Studienausschlusskriterien erfasst worden war, noch am ersten Tag ausgeschlossen und erhielt keine Studienmedikation. Somit wurden in der vorliegenden Arbeit nur 25 Patienten bezüglich der Haupt- und Nebenstudienziele ausgewertet. Diese 25 Patienten erhielten jeweils mindestens zwei Zyklen der RBP-Therapie. Grundlegende demographische Daten, Angaben zu Erkrankungsmerkmalen und Vortherapien sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Bei 16 Patienten (64%) war im Rahmen der Vortherapie eine autologe SCT durchgeführt worden, davon bei sieben (28%) eine autologe Doppeltransplantation. Die mediane Zeit zwischen dem Datum der Diagnosestellung und dem Start der RBP-Therapie betrug 27 (range 4-120 Monate) Monate. Median erhielten die Patienten eine Vortherapie (range 1-2). Drei (12%) Patienten waren mit einer immunmodulatorischen Substanz, vier (16%) Patienten mit einer bendamustinhaltigen Therapie und 21 (84%) Patienten mit einer bortezomibhaltigen Therapie vorbehandelt. Zwölf Patienten waren refraktär gegenüber der letzten Vortherapie, jedoch jeweils nicht gegen Bendamustin oder Lenalidomid. Ein Patient mit einer vorbestehenden Polyneuropathie Grad II nach Vortherapie mit Thalidomid wurde in die Studie einbezogen. Die mediane Zeit des letzten Ansprechens vor Start der RBP-Therapie betrug zehn (range 1-70 Monate) Monate. Genetische Untersuchungen waren bei 23 Patienten mittels FISH durchgeführt worden. Dabei fand sich bei vier Patienten (17%) eine del17p und bei einem Patienten eine t (4;14) als genetische Hochrisiko-Parameter.



Tab. 6: Charakteristika der 25 in die Studie eingeschlossenen Patienten.

Parameter	
Medianes Alter, (range) Jahre	62 (51-74)
Weiblich, n (%)	9 (36)
Mediane Anzahl an Vorthapien (range)	1 (1-2)
Patienten mit Vorthapien	
Bendamustin, n (%)	4 (16)
Anthrazykline, n (%)	5 (20)
Thalidomid, n (%)	1 ( 4)
Lenalidomid, n (%)	2 ( 8)
Bortezomib, n (%)	21 (84)
Autologe SCT	
single, n (%)	9 (36)
double, n (%)	7 (28)
Anzahl refraktärer Patienten, n (%)	12 (48)
Durie-Salmon Stadium	
IIA, n (%)	2 ( 8)
IIIA, n (%)	23 (92)
ISS Stadium	
I, n (%)	6 (24)
II, n (%)	14 (56)
III, n (%)	5 (20)
Typ des monoklonalen Myelomproteins	
IgG, n (%)	15 (60)
IgA, n (%)	9 (36)
Leichtketten, n (%)	1 ( 4)
Medianes $\beta_2$ -Mikroglobulin, (range) mg/l	3.60 (1.40-7.11)
Hochrisiko Genetik (FISH) *	
del 17p, n (%)	4 (17)
t (4;14), n (%)	1 ( 4)
<i>Ergebnisse von 23 Patienten</i>	

### 3.2. Ansprech- und Überlebensraten

Median erhielten die Patienten vier (range 2-8) RBP-Zyklen. Bei sieben jüngeren Patienten, die zumindest eine Partialremission erreicht hatten, wurde die Studientherapie nach zwei Zyklen zur Durchführung einer autologen (n=6) oder einer allogenen (n=1) SCT vorzeitig beendet. Bei sieben der 25 Patienten war eine vorzeitige Beendigung der Studientherapie wegen hämatologischer Toxizität (verlängerter Thrombozytopenie- oder Neutropeniedauer) nach median vier (range 3-5) RBP-Zyklen erforderlich. Wegen nicht-hämatologischer Gründe wurde bei drei weiteren Patienten die Therapie vorzeitig beendet: ein Patient entwickelte nach drei Zyklen eine Pneumonie WHO-Grad 3, die eine deutliche Verlängerung des Zyklusabstandes über mehr als zwei Wochen erforderlich machte, ein Patient mit einer VGPR lehnte eine Weiterführung der Therapie aus persönlichen Gründen nach vier Zyklen ab und bei einem Patienten war eine Beendigung der Therapie nach acht RBP-Zyklen bei Übergang der vorbestehenden Polyneuropathie Grad II in einen Schweregrad III erforderlich.

22 (88%) Patienten sprachen nach mindestens zwei Zyklen der RBP-Therapie mit 1 sCR, 5 nCR, 8 VGPR und 8 PR an. Das PFS lag nach 18 Monaten bei 51% und das OS bei 78%.

Nach einer medianen Beobachtungszeit der überlebenden Patienten von 35 Monaten lag das mediane PFS bei 22 Monaten und das OS bei 38 Monaten (Abbildung 2).

Die RBP-Therapie führte zu einem raschen Abfall des Myelomproteins, sodass die beste Remission bei vier Patienten (16%) schon nach dem ersten Zyklus und bei weiteren acht Patienten (32%) nach dem zweiten Zyklus erreicht werden konnte (Abbildung 3). Die Zeit bis zur ersten hämatologischen Remission ( $\geq$  PR) lag bei vier Wochen, die mediane Zeit bis zum besten Ansprechen bei acht Wochen.

Acht Patienten erhielten die geplante Erhaltungstherapie mit 10 mg Lenalidomid über einen Zeitraum von zehn Monaten. Bei einem dieser Patienten konnte während der Erhaltungstherapie eine Verbesserung des Ansprechens von VGPR zu nCR beobachtet werden.

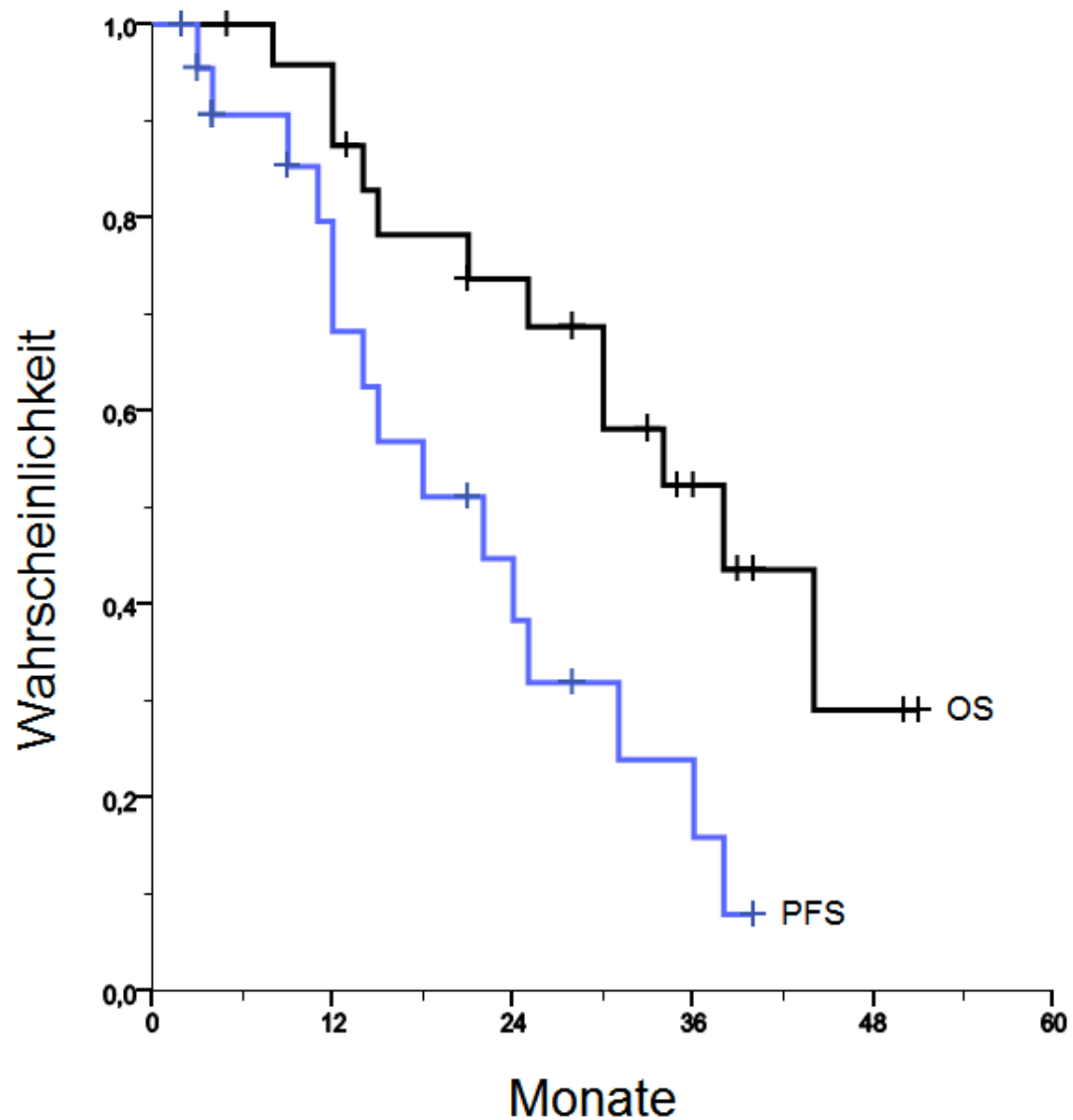


Abb. 2: PFS und OS von 25 Patienten mit rezidiertem/refraktärem MM, die mit RBP therapiert wurden. Sieben Patienten, die eine autologe oder autologe/allogene Stammzelltransplantation erhielten, wurden am ersten Tag der Stammzellmobilisierung oder der Konditionierung für das PFS zensiert.

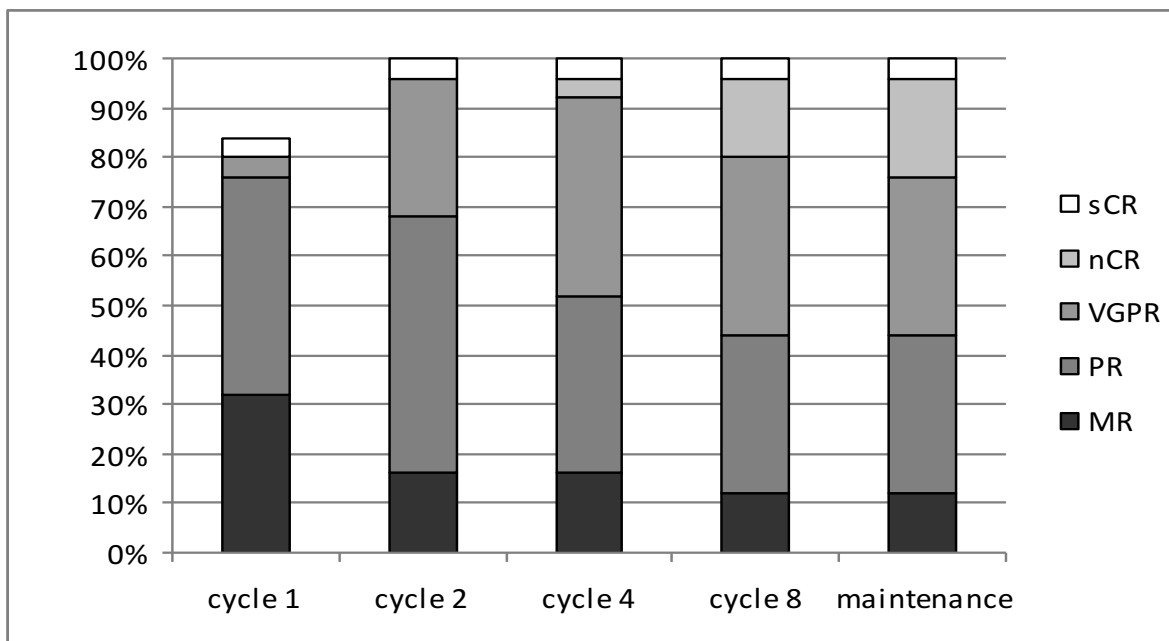


Abb. 3: Kumulativer Prozentsatz des hämatologischen Ansprechens nach jedem RBP-Zyklus

### 3.3. Toxizität

Die Toxizität wurde während der ersten beiden Zyklen bei der Gesamtzahl der 25 in die Studie eingebrachten Patienten bestimmt. Weil danach bei sieben Patienten eine autologe oder allogene SCT durchgeführt wurde, erhielten nur 18 Patienten nach dem zweiten Zyklus eine weitere Behandlung innerhalb der RBP-Studie, sodass hier die Nebenwirkungen nur anhand dieser 18 Patienten beschrieben werden können.

Der erste RBP-Zyklus wurde zunächst von allen Patienten gut vertragen (Tabelle 7). Während dieses Zyklus kam es nur bei einigen Patienten zu einer kurzzeitigen hämatologischen Toxizität WHO-Grad > 3, sodass in diesem Zyklus keine Therapieverzögerung oder Dosisreduktion erforderlich war. Im zweiten Zyklus fanden wir dann schon eine deutliche Zunahme der stärkeren hämatologischen Toxizität (WHO-Grad 4) mit einer Anämie bei zwei Patienten (8%), einer Thrombozytopenie bei vier Patienten (16%), einer Leukopenie bei zwei Patienten (8%) und einer Neutropenie bei vier Patienten (16%).

Insgesamt kam es dann in den Folgezyklen zu einer weiteren Zunahme der hämatologischen Toxizität, sodass während des Studienverlaufs insgesamt bei 18 Patienten (72%) hämatologische Nebenwirkungen WHO-Grad 3/4 zu beobachten waren. Diese waren nach ihrer Häufigkeit eine Neutropenie (n=17; 68%), eine Leukopenie (n=14; 56%), eine Thrombozytopenie (n=10; 40%) und eine Anämie (n=5; 20%). Aufgrund der Neutropenie (WHO-Grad 3/ länger als drei Tage) war der Einsatz von pegylierten G-CSF bei zwölf der 25 Patienten (48%) erforderlich. G-CSF wurde bei median zwei (range 1-6) Zyklen eingesetzt. Milde oder mittelschwere bakterielle Infektionen (WHO-Grad 2 und 3) wurden bei zwei Patienten (8%) beobachtet. Zusätzlich kam es bei sieben Patienten (28%) zu schweren bakteriellen Infektionen, die eine stationäre Aufnahme mit intravenöser Antibiotikatherapie erforderlich machten. Während die Mehrzahl der Infektionen in der neutropenen Phase auftrat, kam es nur bei einem nicht-neutropenen Patienten zu einer bakteriellen Grad-2-Infektion. Alle bakteriellen Infektionen konnten erfolgreich mittels einer antibiotischen

Therapie behandelt werden, sodass keine infektionsbezogenen Todesfälle während der Studientherapie auftraten. Trotz Verzicht auf eine antivirale Prophylaxe kam es bei keinem Patienten zu Virusinfektionen, insbesondere wurden keine Herpes-Zoster-Infektionen beobachtet. Ebenfalls fanden sich keine mykotischen Infektionen. Schwerere nicht-hämatologische Toxizitäten traten nur sehr selten auf. Unter einer bei allen Patienten durchgeführten antithrombotischen Prophylaxe (abgestuft nach Thromboserisiko bei Studieneintritt: ASS, niedermolekulares Heparin oder orale Antikoagulanzen) kam es nur bei einem Patienten zu einer tiefen Beinvenenthrombose, welche sich im weiteren Verlauf klinisch vollständig zurückgebildet hat. Übelkeit WHO-Grad 1 trat nur bei einem Patienten auf, sodass der Einsatz einer antiemetischen Prophylaxe oder Therapie nicht erforderlich war. Ebenfalls fand sich trotz regelmäßiger neurologischer Untersuchungen keine neu aufgetretene periphere Polyneuropathie ( $\geq$  WHO-Grad 2). Jedoch kam es bei einer Patientin, bei der schon zum Studieneinschluss eine Polyneuropathie WHO-Grad 2 bestand, zu einer kontinuierlich langsamen Zunahme der Polyneuropathie, sodass nach Übergang der Polyneuropathie in den WHO-Grad 3 nach acht Zyklen der RBP-Therapie die Studientherapie beendet wurde. Während der Studientherapie kam es zu keinem therapieassoziierten Todesfall.

Tab. 7: Hämatologische und nicht-hämatologische Toxizitäten nach Behandlung mit Lenalidomid, Bendamustin und Prednison bei 25 Patienten mit rezidiviertem/refraktärem MM.

Parameter		Zyklus 1 (n=25)	Zyklus 2 (n=25)	Zyklus $\geq 3$ (n=18)
<i>Anzahl der Patienten (%)</i>				
Hämatologisch				
Anämie	Grad 3	4 (16)	1 ( 4)	2 (11)
	Grad 4	0	2 ( 8)	1 ( 6)
Thrombozytopenie	Grad 3	3 (12)	2 ( 8)	5 (28)
	Grad 4	1 ( 4)	4 (16)	4 (22)
Leukozytopenie	Grad 3	5 (20)	6 (24)	8 (44)
	Grad 4	0	2 ( 8)	1 ( 6)
Neutropenie	Grad 3	4 (16)	7 (28)	5 (28)
	Grad 4	1 ( 4)	4 (16)	5 (28)
Nicht-hämatologisch				
Infektion	Grad 2	1 ( 4)	0	2 (11)
	Grad 3	2 ( 8)	2 ( 8)	2 (11)
	Grad 4	0	0	1 ( 6)
Thrombose/ Embolie	Grad 2	0	0	0
	Grad 3	0	0	1 ( 6)
	Grad 4	0	0	0
Polyneuropathie	Grad 2	0	0	0
	Grad 3	0	0	1 ( 6)
	Grad 4	0	0	0

### **3.4. Dosis-Deeskalation**

Eine Verzögerung der RPB-Zyklen infolge hämatologischer Nebenwirkungen um eine bis maximal zwei Wochen war bei 15 Patienten notwendig. Dosisreduktionen des Lenalidomids und Bendamustins entsprechend dem vorgeschriebenen Deeskalationsschema (Tab. 5) waren bei elf Patienten zwischen dem zweiten und achten Therapiezyklus erforderlich. Eine Dosisreduktion der RBP-Therapie auf das Dosislevel -1 war bei elf Patienten nach median zwei (range 1-7 Zyklen) Zyklen nötig. Im weiteren Verlauf musste bei acht Patienten nach median drei (range 2-7 Zyklen) Zyklen eine Dosisreduktion auf das Level -2 erfolgen und bei einem Patienten nach vier Zyklen eine Reduktion auf Level -3. Trotz der Dosisreduktionen wurde bei zehn Patienten eine vorzeitige Beendigung der Therapie wegen hämatologischer oder nicht-hämatologischer Toxizitäten nach median vier (range 3-8) Zyklen erforderlich.

#### 4. Diskussion

Die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit MM entwickelt einen Rückfall nach der Ersttherapie, einige Patienten sind jedoch auch refraktär auf die Primärbehandlung. Für diese Patienten ist der Einsatz von Alternativtherapien außerordentlich wichtig. Die Verfügbarkeit der neuen Substanzen wie zum Beispiel Proteasomenhemmer (Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib), immunmodulatorische Substanzen (Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid), HDAC Inhibitoren (Panobinostat) und monoklonale Antikörper (Daratumumab und Elotuzumab) haben die Möglichkeit der Behandlung bei diesen Patienten wesentlich verbessert. So erzielte der Einsatz einer Kombinationstherapie von Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten mit rezidiertem MM eine Ansprechrates von ungefähr 60% (Dimopoulos und Mitarb., 2007, Weber und Mitarb., 2007). Lenalidomid/Kortikosteroide wurden in einer Vielzahl von Studien in Kombination mit klassischen Chemotherapien oder anderen neuen Substanzen in dieser Situation eingesetzt. So wurde unter anderem zeitgleich zwischen Juni 2008 und März 2010 von uns und zwei weiteren Studiengruppen die Kombination von Lenalidomid/Kortikosteroiden mit Bendamustin zunächst in Phase I-Studien mit nachfolgenden Phase II-Studien untersucht.

In unserer Phase I-Studie mit moderat vorbehandelten Patienten lag das höchste untersuchte Dosislevel bei 75 mg/m<sup>2</sup> Bendamustin, 25 mg Lenalidomid und 100 mg Prednison (Pönisch und Mitarb., 2013a). Einschränkend muss gesagt werden, dass in dieser Studie die Bestimmung der MTD nur auf Grundlage der Toxizität in den ersten beiden RBP-Zyklen durchgeführt wurde, sodass spätere Toxizitäten nicht ausreichend berücksichtigt werden konnten. Die oben genannte Dosis wurde daher auch als Grundlage für die von uns durchgeführte Phase II-Studie eingesetzt. Kumar und Mitarb. (2015) kamen in der von ihnen durchgeführten Phase I-Studie auch bei stärker vorbehandelten Patienten zu einer gleichen MTD für die Kombination von Bendamustin und Lenalidomid. Im Gegensatz zu diesen beiden Phase I-Studien lag die MTD bei ebenfalls stärker vorbehandelten Patienten zwar für Bendamustin auch bei 75 mg/m<sup>2</sup> jedoch für Lenalidomid nur bei 10 mg. Auch in einer erst im Oktober 2010 gestarteten Phase I-Studie bei mittelstark vorbehandelten Patienten (median 2 Vortherapien; range 1-6), lag die MTD deutlich niedriger (Bendamustin 40 mg/m<sup>2</sup> und Lenalidomid 10 mg) (Pozzi und Mitarb., 2017). Die vier hier vorgestellten Phase I-Studien haben sehr differente MTDs für Bendamustin und Lenalidomid ergeben. Mögliche Ursachen konnten sowohl das unterschiedliche Patientenalter (Lentzsch median 63; range 38-80 Jahre, Pönisch median 65; range 41-72 Jahre, Kumar median 64; range 40-86 Jahre und Pozzi median 70; range 44-87 Jahre), die unterschiedliche Anzahl der Vortherapien (Lentzsch median 3; range 1-6, Pönisch median 1; range 1-2, Kumar median 3; range 1-4 und Pozzi median 2; range 1-3+) als auch Unterschiede in der Bestimmung der MDT sein. Während wir in unserer Phase I-Studie die MDT innerhalb der ersten beiden Zyklen bestimmten, wurden bei Lentzsch und Kumar nur der erste RBP-Zyklus verwendet. Dagegen fehlten in der Studie von Pozzi genauere Angaben, welche Kriterien zur Bestimmung der MTD herangezogen und wie viele Zyklen hierzu beurteilt wurden. Entsprechend den unterschiedlichen Dosierungen innerhalb der vier Phase I-Studien ergaben sich auch unterschiedliche Remissionsquoten. So lag in den beiden Studien mit höherer MTD das Gesamtansprechen ( $\geq$  PR) bei 76% inklusive 38%  $\geq$  VGPR (Pönisch und Mitarb., 2013a) beziehungsweise bei 60%  $\geq$  PR inklusive 40%  $\geq$  VGPR (Kumar und Mitarb., 2015). In den anderen beiden Studien mit einer wesentlich geringeren MTD wurden die Ansprechrates der jeweiligen Phase I-Teile nicht separat ausgewertet, jedoch lag in diesen Studien die Gesamtansprechrates mit 52% (Lentzsch und Mitarb., 2012) beziehungsweise mit 47% (Pozzi und Mitarb., 2017) deutlich niedriger.



Neben unserer Phase II-Studie wurden bisher die Ergebnisse von vier weiteren Phase II-Studien für die Kombination von Lenalidomid mit Bendamustin und Kortikosteroiden bei rezidierten und oder refraktären MM-Patienten publiziert (Lentzsch und Mitarb., 2012; Kumar und Mitarb., 2015; Mey und Mitarb., 2016 und Pozzi und Mitarb., 2017). In drei Studien wurde im Phase II-Teil die Dosierung eingesetzt, die sich in den jeweils vorgeschalteten Phase I-Studien der gleichen Arbeitsgruppen als MTD erwiesen hat (Lentzsch und Mitarb., 2012; Kumar und Mitarb., 2015 und Pozzi und Mitarb., 2017). Im Gegensatz dazu verwendete Mey und Mitarb. (2016) die in unserer Phase I-Studie gefundene MTD von Bendamustin 75 mg/m<sup>2</sup> Tag 1+2 und Lenalidomid 25 mg für 21 Tage als Basis für seine Phase II-Studie. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Intensität der Vorbehandlung und der unterschiedlichen Dosierungen ist die Studie von Mey und Mitarb. 2016 am besten mit unserer Phase II-Studie vergleichbar. Während in der Studie von Mey nur Patienten mit einer Vorbehandlung eingeschlossen wurden, lag auch in unserer Studie die mediane Zahl der Vorbehandlungen bei einer mit jedoch maximal zwei erlaubten Vorbehandlungen. Die Zeit zwischen Diagnosedatum und Studieneinschluss lag in unserer Studie bei 27 Monaten und in der Studie von Mey bei 31 Monaten. In beiden Studien waren 84% der Patienten mit Bortezomib vorbehandelt, in unserer Studie lag der Anteil an von mit IMiDs vorbehandelten Patienten bei 12%. Dagegen waren in der Studie von Mey 27% der Patienten mit IMiDs vorbehandelt. Der Anteil von Patienten mit Rezidiv nach autologer SCT war in unserer Studie mit 64% etwas höher als bei Mey mit 44%. Ebenfalls lag der Anteil refraktärer Patienten in unserer Studie mit 48% vs. 27% höher. Auch hinsichtlich des ISS-Stadiums und des Anteils von genetischen Hochrisikopatienten gab es zwischen beiden Studien keine wesentlichen Unterschiede.

Bezüglich der Behandlungsergebnisse lag eine sehr gute Übereinstimmung zwischen beiden Phase II-Studien vor. Die von uns gefundene ORR von 88%, einschließlich einer  $\geq$  VGPR Rate von 56% stimmt sehr gut mit der von Mey gefundenen ORR von 89% und  $\geq$  VGPR Rate von 51% überein. Bei der Auswertung der Überlebenszeiten muss berücksichtigt werden, dass die mediane Nachbeobachtungszeit in unserer Studie mit median 35 Monaten fast ein Jahr länger war als in der Studie von Mey mit 24 Monaten. In unserer Studie fanden wir ein medianes PFS von 22 Monaten und ein OS von 38 Monaten, bei einer 2-Jahres-Überlebensrate von 74%. Auch diese Daten weisen eine hohe Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Mey auf, der ein medianes PFS von 19 Monaten und eine 2-Jahres-Überlebensrate von 76% fand.

Im Gegensatz zu der Studie von Mey und Mitarbeitern 2016 und unserer Studie lag die Anzahl der Vorbehandlungen in den anderen drei Studien deutlich höher: Lentzsch und Mitarb. 2012 mit median drei Vortherapien, Kumar und Mitarb. 2015 und Pozzi und Mitarb. 2017 jeweils mit median zwei Vortherapien. Während Kumar die gleiche Bendamustin- und Lenalidomid-Dosis wie in unserer Studie einsetzte, lagen die Dosierungen in den anderen beiden Studien deutlich niedriger. In der Studie von Lentzsch wurde Bendamustin 75 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 und 2 mit nur 10 mg Lenalidomid über 21 Tage kombiniert und Pozzi verwendete nur 40 mg/m<sup>2</sup> Bendamustin an zwei Tagen mit 10 mg Lenalidomid über 21 Tage. In diesen drei Studien lagen bei stärker vorbehandelten Patienten und zum Teil deutlich niedrigen Bendamustin- und Lenalidomid-Dosierungen die Gesamtansprechraten niedriger (Lentzsch ORR 52% mit 24%  $\geq$  VGPR; Kumar ORR 49% mit 29%  $\geq$  VGPR und Pozzi ORR 47% mit 18%  $\geq$  VGPR). Dies führte auch zu einem deutlich niedrigerem progressionsfreiem- und Gesamtüberleben: Lentzsch PFS sechs Monate, 2-Jahre-OS 62%; Kumar PFS zwölf Monate, 2-Jahre-OS ca. 60% und Pozzi PFS zehn Monate, 2-Jahre-OS 65%.

Vergleicht man die Ergebnisse der fünf Studien ist festzustellen, dass bei wenig vorbehandelten Patienten eine relativ hohe Dosis von Bendamustin und Lenalidomid

eingesetzt werden kann, wohingegen schon bei mittelstark vorbehandelten Patienten (median 2-3 Vortherapien) nur noch eine wesentlich niedrigere Dosis von Bendamustin und/oder Lenalidomid vertragen wird. Da bei stärker vorbehandelten Patienten die Knochenmarkreserve meist deutlicher eingeschränkt ist, wird bei diesen Patienten nur noch eine geringere Dosierung dieser beiden Medikamente vertragen. Dies ist dann auch eine Ursache für die niedrigeren Ansprechraten und die kürzeren Überlebenszeiten. Eine weitere Ursache für die schlechteren Therapieergebnisse bei stärker vorbehandelten Patienten ist vermutlich auch eine fortgeschrittenere klonale Evolution der malignen Zellen innerhalb der verschiedenen Therapielinien.

Während in unserer Studie die hämatologische Toxizität im ersten Zyklus nur sehr gering und kurzzeitig war, kam es in den Folgezyklen zu einer deutlich größeren hämatologischen Toxizität, sodass bei mehr als der Hälfte unserer Patienten längere Pausen zwischen den Therapiezyklen, Dosisreduktionen und vorzeitigen Therapieabbrüchen notwendig wurden. Auch in der Studie von Mey waren bei ca. der Hälfte der Patienten Dosisreduktionen und/oder eine vorzeitige Therapiebeendigung ab dem dritten Zyklus meist wegen hämatologischer Nebenwirkungen erforderlich.

In der Studie von Kumar war bei gleicher Bendamustin- und Lenalidomid-Dosis bei 37% der Patienten eine vorzeitige Therapiebeendigung notwendig. In den Studien mit geringerer Bendamustin- und Lenalidomid-Dosis war eine vorzeitige Therapiebeendigung bei 31% der Patienten (Lentzsch und Mitarb., 2012) bzw. bei ca. 10% der Patienten (Pozzi und Mitarb., 2017) vorwiegend aus hämatologischen Gründen nötig. In allen fünf Studien gibt es Hinweise auf eine kumulative Toxizität der Kombination von Lenalidomid und Bendamustin in der Kombination mit Kortikosteroiden – klinisch relevant meist ab dem dritten Zyklus. Während die ersten beiden Zyklen eine hohe Wirksamkeit bei noch geringerer hämatologischer Toxizität aufweisen, kommt es in späteren Therapiezyklen zu mehr meist hämatologischen Nebenwirkungen, die bei bis zu 50% der Patienten eine vorzeitige Therapiebeendigung bedingen. Eine Ausnahme bildet die Studie von Pozzi, bei der die Therapie jedoch schon initial mit einer wesentlich geringeren Dosis begonnen wurde. Unter Berücksichtigung der schnellen und guten Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit einer deutlich zunehmenden kumulativen Toxizität im weiteren Therapieverlauf in unserer Phase II-Studie würde sich in Folgestudien eine neue Therapiekonzeption anbieten. Während in den ersten beiden Zyklen ein schnelles und gutes Ansprechen bei nur geringer hämatologischer Toxizität zu beobachten ist, würde in einem Folgekonzept eine Induktionstherapie über zwei Zyklen mit einer Bendamustin-Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> über zwei Tage, kombiniert mit 25 mg Lenalidomid Tag 1-21 und Kortikosteroiden günstig sein. Da nach dem zweiten Zyklus zum Teil auch in den anderen Studien eine deutliche Zunahme der hämatologischen Toxizität zu beobachten war, würde sich dann schon ab dem dritten bis zum sechsten bis achten Zyklus eine signifikante Dosisreduktion auf zum Beispiel 50 mg/m<sup>2</sup> Bendamustin Tag 1+2 und 15 mg Lenalidomid in Kombination mit Kortikosteroiden als Konsolidierungstherapie als sinnvoll erweisen. Damit könnte bei Erhalt einer guten Therapiewirksamkeit die kumulative hämatologische Toxizität ab dem dritten Zyklus entscheidend verringert werden, sodass kaum noch vorzeitige Therapieabbrüche zu erwarten wären.

Wie auch in unserer Studie halten wir eine anschließende Erhaltungstherapie mit 10 mg Lenalidomid für erforderlich. Es ist zu erwarten, dass im Jahre 2017 die Zulassung für den Einsatz von Lenalidomid als Erhaltungstherapie in Europa erfolgt, sodass dieses Therapiekonzept dann auch zulassungskonform eingesetzt werden könnte.

Die Rate nicht-hämatologischer Toxizitäten war in unserer Studie sehr gering. Die Infektionen während des ersten Zyklus waren mit hoher Wahrscheinlichkeit

krankheitsassoziiert, in den Folgezyklen traten dann bei fünf Patienten Infektionen während neutropener Phasen mit dem Schweregrad 2-4 auf.

Das Auftreten allergischer Hautreaktionen wurde durch uns nicht beobachtet. Dagegen fand Pozzi bei 26%, Mey bei 24% und Kumar bei 12% der Patienten ein Hautexanthem. In diesen drei Studien bleibt jedoch unklar, ob das Hautexanthem nicht auch durch Begleittherapien, wie zum Beispiel Allopurinol oder Infektionsprophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethazin verursacht sein könnte. Beide Medikamente wurden in unserer Studie nicht als Prophylaxe eingesetzt.

Unter strikter Verwendung einer thromboembolischen Prophylaxe mit ASS oder niedermolekularen Heparinen konnte in unserer Studie wie auch in den anderen Studien die Rate von thromboembolischen Ereignissen deutlich unter 10% gehalten werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine Kombinationstherapie von Lenalidomid mit Bendamustin und Prednison eine sehr effektive Therapie bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem MM darstellt. Aufgrund einer deutlichen kumulativen Toxizität, wird jedoch bei der Mehrzahl der Patienten schon nach zwei bis drei Zyklen eine Dosisreduktion erforderlich, sodass in einer Folgestudie schon ab dem dritten Zyklus eine niedriger dosierte Therapie eingesetzt werden sollte, um Therapieabbrüche zu vermeiden.

## **5. Zusammenfassung der Arbeit**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Lenalidomid in Kombination mit Bendamustin und Prednisolon bei rezidiviertem/refraktärem  
Multiplen Myelom: Ergebnisse einer Phase II-Studie (OSHO – #077)

eingereicht von:           Juliane Beck  
                                    02.09.1990 in Leipzig

angefertigt an/ in:       Abteilung für Hämatologie und Internistische Onkologie  
                                    Universitätsklinikum Leipzig  
                                    Johannisallee 32 A, 04103 Leipzig  
                                    Leiter: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietger Niederwieser

Betreuer:                   Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietger Niederwieser  
                                    Dr. med. Wolfram Pönisch  
                                    Prof. Dr. med. Thoralf Lange

Juni 2017

### Aufgabenstellung der Studie:

Während sich die Lenalidomid-Monotherapie bei der Behandlung von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom (MM) bereits gut bewährt hat, werden Kombinationstherapien mit Lenalidomid (Revlimid®) noch in vielen Phase II/III-Studien untersucht.

In der vorliegenden Studie wurde eine Kombinationstherapie aus Lenalidomid, Bendamustin und Prednisolon (RBP) an Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem MM getestet. Hauptzielkriterium der Phase II-Studie war die Bestimmung der Sicherheit (Art, Häufigkeit, Schweregrad und Zusammenhang von unerwünschten Ereignissen zur Studientherapie) des eingesetzten Behandlungsprotokolls. Nebenzielkriterien waren die Bestimmung der Remissionsrate, des PFS und des OS nach 18 Monaten.

### Methoden:

In der bereits abgeschlossenen Phase I-Studie wurde die RBP-Therapie mit einer Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> Bendamustin Tag 1-2, Prednisolon 100 mg Tag 1-4 und Lenalidomid 25 mg Tage 1-21 von Patienten mit rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom gut vertragen. Die Wiederholung der Zyklen erfolgte alle 28 Tage, mit einer maximalen Anzahl von acht Zyklen. Anschließend haben die in der Studie eingeschlossenen Patienten einer Erhaltungstherapie mit 10 mg Lenalidomid für weitere zehn Zyklen erhalten.

#### Ergebnisse:

Zwischen Juli 2011 und September 2013 wurden insgesamt 25 Patienten in die Studie eingeschlossen. Diese setzten sich aus 19 Patienten der Phase II-Studie und weiteren sechs Patienten mit dem höchsten Dosislevel aus der Phase I-Studie zusammen. Bei 16 Patienten (64%) war während der Vortherapie eine autologe SCT durchgeführt worden, davon bei sieben (28%) eine autologe Doppeltransplantation. Der Zeitraum von der Erstdiagnose bis hin zum Start der RBP-Therapie betrug median 27 (range 4-120 Monate) Monate. Die Patienten haben median 1 (range 1-2) Vortherapie erhalten. Die mediane Zeit des letzten Ansprechens vor Start der RBP-Therapie betrug zehn (range 1-70 Monate) Monate. 22 Patienten (88%) sprachen nach mindestens zwei Zyklen der RBP Therapie mit 1 sCR, 5 nCR, 8 VGPR und 8 PR an.

Das RBP-Regime erreichte eine rasche Abnahme des M-Proteins. Das beste Ansprechen konnte bereits nach dem ersten Zyklus bei vier Patienten (16%) und nach dem zweiten Zyklus bei zusätzlich acht Patienten (32%) erreicht werden.

Durchschnittlich dauerte es 28 Tage bis ein erstes hämatologisches Ansprechen verzeichnet werden konnte. Die beste Remission wurde nach median zwei Zyklen erreicht. Aufgrund erhöhter hämatologischer Toxizität musste die Dosis für die meisten Patienten in den folgenden Therapiezyklen reduziert werden. 19 Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Stammzelltransplantation (n=7), hämatologischer Toxizität (n=7), nicht-hämatologischer Toxizität (n=3) oder Progress (n=2) vorzeitig ab.

Das mediane PFS betrug 22 Monate und das Gesamtüberleben 38 Monate.

#### Schlussfolgerung:

Zusammenfassend ist RBP eine hochwirksame Therapie für Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem MM. Jedoch ist bei vielen Patienten eine Dosisreduktion aufgrund hämatologischer Toxizität notwendig.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ, Stuckey WJ Jr, Wilson HE (1969) Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 208:1680-1685
2. Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K, Barlogie B (1992) Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 80:887-890
3. Anger G, Hesse P, Baufeld H (1969) Treatment of multiple myeloma with a new cytostatic agent: gamma-l-methyl-5-bis-(beta-chlorethyl)-amino-benzimidazolyl-(2)-butyric acid hydrochloride. *DMW* 94:2495-2500
4. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille R (1996) A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med* 335:91-97
5. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, Monconduit M, Hulin C, Caillot D, Bouabdallah R, Voillat L, Sotto JJ, Grosbois B, Bataille R; InterGroupe Francophone du Myélome (2003) Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 349:2495-502
6. Bartl R., Frisch B (1999) Clinical significance of bone marrow biopsy and plasma cell morphology in MM and MGUS. *Pathol Biol (Paris)* 47:158-168
7. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis N, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh J, Gerald C, Lee JJ, Chen C, Oriol A, de la Rubia J, Qiu L, White DJ, Binder D, Anderson K, Fermand JP, Moreau P, Attal M, Knight R, Chen G, Van Oostendorp J, Jacques C, Ervin-Haynes A, Avet-Loiseau H, Hulin C, Facon T; FIRST Trial Team (2014) Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 371:906-917
8. Berdeja JG, Savona MR, Chu L, Essell J, Murphy P, Bauer T, Raefsky E, Boccia RV, Flinn IW (2013) Bendamustine, Bortezomib and Dexamethasone (BBD) as first-line treatment of patients (pts) with Multiple Myeloma who are not candidates for high dose chemotherapy: Toxicity comparison of two dose schedules. *Blood (Abstract)*, 122:3193
9. Berenson JR, Vesico RA, Hong CH, Cao J, Kim A, Lee CC, Schiller G, Berenson RJ, Lichtenstein A (1995) Multiple Myeloma clones are derived from a cell late B lymphoid development. *Curr Top Microbiol Immunol* 194:25-33
10. Berenson JR, Yellin O, Bessudo A, Boccia RV, Noga SJ, Gravenor DS, Patel-Donnelly D, Siegel RS, Kewalramani T, Gorak EJ, Nassir Y, Swift RA, Mayo D (2013) Phase I/II trial assessing bendamustine plus bortezomib combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 160:321-330
11. Bergel F, Stock JA (1954) *J. chem. Soc* 2409
12. Blokhin N, Larionov L, Perevodchikova N, Chebotareva L, Merkulova N (1958) Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 68:1128-1132
13. Deicher H (1997) Monoklonale Gammopathie und multiples Myelom. In: Ostendorf PC, Seeber S. (Hrsg): *Hämatologie, Onkologie*, München, Urban und Schwarzenberg 567-579
14. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, San Miguel J, Hellmann A, Facon T, Foà R, Corso A, Masliak Z, Olesnyckij M, Yu Z, Patin J, Zeldis JB, Knight RD for the Multiple Myeloma (010) Study Investigators (2007) Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 357:2123-2132
15. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, Siegel D, Lokhorst H, Kumar S, Rajkumar SV, Niesvizky R, Moulopoulos LA, Durie BG; IMWG (2009)

International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia* 23:1545-1556

16. Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P, Cavo M, Delforge M, Di Raimondo F, Weisel KC, Oriol A, Hansson M, Vacca A, Blanchard MJ, Goldschmidt H, Doyen C, Kaiser M, Petrini M, Anttila P, Cafo AM, Raymakers R, San-Miguel J, de Arriba F, Knop S, Röllig C, Ocio EM, Morgan G, Miller N, Simcock M, Peluso T, Herring J, Sternas L, Zaki MH, Moreau P (2016a) Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood* 128:497-503
17. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, Facon T, Ludwig H, Oriol A, Goldschmidt H, Rosiñol L, Straub J, Suvorov A, Araujo C, Rimashevskaya E, Pika T, Gaidano G, Weisel K, Goranova-Marinova V, Schwarzer A, Minuk L, Masszi T, Karamanesht I, Offidani M, Hungria V, Spencer A, Orlowski RZ, Gillenwater HH, Mohamed N, Feng S, Chng WJ; ENDEAVOR Investigators (2016b) Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 17:27-38
18. Durie BG & Salmon SE (1975) A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 36:842-854
19. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadaro M, Cavo M, Turesson I, Joshua D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkuma, SV; International Myeloma Working Group (2006) International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 20:1467-1473
20. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, Renaud M, Harousseau JL, Guillemin G, Chateix C, Dib M, Voillat L, Maisonneuve H, Troncy J, Dorvaux V, Monconduit M, Martin C, Casassus P, Jaubert J, Jardel H, Doyen C, Kolb B, Anglaret B, Grosbois B, Yakoub-Agha I, Mathiot C, Avet-Loiseau H; Intergroupe Francophone du Myélome (2007) Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 370:1209-18
21. Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, Volin L, Narni F, Carella AM, Beksac M, Bosi A, Milone G, Corradini P, Schönland S, Friberg K, van Biezen A, Goldschmidt H, de Witte T, Morris C, Niederwieser D, Garderet L, Kröger N; EBMT Chronic Malignancies Working Party Plasma Cell Disorders Subcommittee (2013) Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood* 121:5055-5063
22. Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, von Lilienfeld-Toal M, Orlopp K, Schmidt-Wolf I, Gorschlüter M. (2006) A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 132:584-593
23. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadaro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J (2005) International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 23:3412-3420

24. Hargreaves RM, Lea JR, Griffiths H, Faux JA, Holt JM, Reid C, Bunch C, Lee M, Chapel HM (1995) Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma. *J Clin Pathol* 48:260-266
25. International Myeloma working Group (2003) Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *BR J Haematol* 121:749-757
26. Jakubowiak A, Offidani M, Pégourie B, De La Rubia J, Garderet L, Laribi K, Bosi A, Marasca R, Laubach J, Mohrbacher A, Carella AM, Singhal AK, Tsao LC, Lynch M, Bleickardt E, Jou YM, Robbins M, Palumbo A (2016) Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood* 127:2833-2840
27. Jayatilaka M, Ethell ME, Mehta AB (2002) Multiple Myeloma: The Causes and Consequences of a Delayed Diagnosis. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 100:5075
28. Knop S, Gerecke C, Liebisch P, Topp MS, Platzbecker U, Sezer O, Vollmuth C, Falk K, Glasmacher A, Maeder U, Einsele H, Bargou RC (2009) Lenalidomide, adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom) *Blood* 113:4137-4143
29. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, Behl R, Schlossman RL, Munshi NC, Richardson PG, Anderson KC, Soiffer RJ, Alyea EP 3rd (2007) High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 13:183-196
30. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin (2015), 126-129
31. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, Dingli D, Russell SJ, Lust JA, Greipp PR, Kyle RA, Gertz MA (2008) Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 111:2516-20
32. Kumar SK, Krishnan A, LaPlant B, Laumann K, Roy V, Zimmerman T, Gertz MA, Buadi FK, Stockerl-Goldstein K, Birgin A, Fiala M, Duarte L, Maharaj M, Levy J, Vij R (2015) Bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BRD) is highly effective with durable responses in relapsed multiple myeloma. *Am. J. Hematol* 90:1106-1110
33. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Bladé J, Mateos MV, Dimopoulos M, Kastritis E, Boccadoro M, Orłowski R, Goldschmidt H, Spencer A, Hou J, Chng WJ, Usmani SZ, Zamagni E, Shimizu K, Jagannath S, Johnsen HE, Terpos E, Reiman A, Kyle RA, Sonneveld P, Richardson PG, McCarthy P, Ludwig H, Chen W, Cavo M, Harousseau JL, Lentzsch S, Hillengass J, Palumbo A, Orfao A, Rajkumar SV, San Miguel J, Avet-Loiseau H (2016) International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 17:328-346
34. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR (2003) Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 78:21-33
35. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, Larson DR, Plevak MF, Jelinek DF, Fonseca R, Melton LJ 3rd, Rajkumar SV (2007) Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 356:2582-2590



36. Larionov LF, Shkodinskaja EN, Troosheikina VI, Khokhlov AS, Vasina OS, Novikova MA (1955) Studies on the anti-tumour activity of p-di-(2-chloroethyl) aminophenylalanine (sarcolysine). *Lancet* 269:169-171
37. Lentzsch S, O'Sullivan A, Kennedy RC, Abbas M, Dai L, Pregia SL, Burt S, Boyiadzis M, Roodman GD, Mapara MY, Agha M, Waas J, Shuai Y, Normolle D, Zonder JA (2012) Combination of bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BLD) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma is feasible and highly effective: results of phase 1/2 open-label, dose escalation study. *Blood* 119:4608-4613
38. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of Internal Medicine* 130:461-470
39. Lévy V, Katsahian S, Femand JP, Mary JY, Chevret S (2005) A meta-analysis on data from 575 patients with multiple myeloma randomly assigned to either high-dose therapy or conventional therapy. *Medicine* 84:250-260
40. Ludwig H. (1986) Die Klinik des Multiplen Myeloms. *Onkologie* 9:202-208
41. Ludwig H, Kasparu H, Leitgeb C, Rauch E, Linkesch W, Zojer N, Greil R, Seebacher A, Pour L, Weissmann A, Adam Z (2014) Bendamustine-Bortezomib-Dexamethasone (BBD) is an active and well tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 123:985-991
42. Matanowski GM (1982) Risk of cancer associated with occupational exposure in radiologists and other radiation workers. In JH Burchenal, HF Oettgen (eds): *Cancer, achievements, challenges, and prospects for the 1980 s*. Gune&Stratton, New York
43. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, Gutiérrez NC, Palomera L, Fuertes M, Garcia-Sanchez P, Lahuerta JJ, de la Rubia J, Terol MJ, Sureda A, Bargay J, Ribas P, Alegre A, de Arriba F, Oriol A, Carrera D, García-Laraña J, García-Sanz R, Bladé J, Prósper F, Mateo G, Esseltine DL, van de Velde H, San Miguel JF. (2008) Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematol* 93:560-5
44. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, López Corral L, Rosiñol L, Paiva B, Palomera L, Bargay J, Oriol A, Prosper F, López J, Olavarria E, Quintana N, García JL, Bladé J, Lahuerta JJ, San Miguel JF (2013) Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 369:438-47
45. Mateos MV, Oriol A, Rosinol L, de Arriba F, Puig N, Martin J, Martinez-Lopez J, Echeveste MA, Sarra J, Ocio EM, Ramirez G, Martinez R, Palomera L, Payer A, Iglesias R, de la Rubia J, Alegre A, China AI, Blade J, Lahuerta JJ, San Miguel JF (2015) Bendamustine, bortezomib and prednisone for the treatment of newly diagnosed multiple myeloma patients: results of a prospective phase 2 Spanish/Pethesma trial. *Haematologica* 100:1096-1102
46. MC Kenna RW, Kyle RA, Kuehl WM et al (2008) Plasma cell neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds) *World health Organization (WHO) Classification of Tumors of Haematopoietic and lymphoid Tissues*. IARC Press, Lyon: 200-213
47. Meran JG., Zojer N., Ludwig H. (1999) Klinik, Diagnose und Prognose des Multiplen Myeloms. *Onkologie* 5:297-306
48. Mey UJ, Brugger W, Schwarb H, Pederiva S, Schwarzer A, Dechow T, Jehner P, Rauh J, Taverna CJ, Schmid M, Schmidt-Hieber M, Doerfel S, Fischer N, Ruefer A, Ziske C, Knauf W, Cathomas R, von Moos R, Hitz F, Sauter R, Hiendlmeyer E, Cantoni N, Bargetzi M, Driessen C (2016) Bendamustine, lenalidomide and dexamethasone (BRd)

- has high activity as 2nd-line therapy for relapsed and refractory multiple myeloma – a phase II trial. *Br J Haematol* doi: 10.1111/bjh.14481
49. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, Sandhu I, Ganly P, Baker BW, Jackson SR, Stoppa AM, Simpson DR, Gimsing P, Palumbo A, Garderet L, Cavo M, Kumar S, Touzeau C, Buadi FK, Laubach JP, Berg DT, Lin J, Di Bacco A, Hui AM, van de Velde H, Richardson PG; TOURMALINE-MM1 Study Group (2016) Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 374:1621-1634
  50. Myeloma Trialists' Collaborative Group (1998) Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 16:3832-3842
  51. Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, Bertsch U, Hielscher T, van der Holt B, Salwender H, Blau IW, Weisel K, Pfreundschuh M, Scheid C, Dührsen U, Lindemann W, Schmidt-Wolf IG, Peter N, Teschendorf C, Martin H, Haenel M, Derigs HG, Raab MS, Ho AD, van de Velde H, Hose D, Sonneveld P, Goldschmidt H (2012) Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood* 119:940-948
  52. Offidani M, Corvatta L, Maracci L, Liberati AM, Ballanti S, Attolico I, Caraffa P, Alesiani F, Caravita di Toritto T, Gentili S, Tosi P, Brunori M, Derudas D, Ledda A, Gozzetti A, Cellini C, Malerba L, Mele A, Andriani A, Galimberti S, Mondello P, Pulini S, Coppetelli U, Fraticelli P, Oliveri A, Leoni P (2013) Efficacy and tolerability of bendamustine, bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a phase II study. *Blood Cancer J*, Nov 22;3:e162.doi: 10.1038/bcj.2013.58
  53. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Bladé J, Hajek R, Spencer A, San Miguel J, Robak T, Dmoszynska A, Horvath N, Spicka I, Sutherland HJ, Suvorov AN, Zhuang SH, Parekh T, Xiu L, Yuan Z, Rackoff W, Harousseau JL (2007) Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 25:3892-901
  54. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, Gisslinger H, Wiktor-Jędrzejczak W, Zodelava M, Weisel K, Cascavilla N, Iosava G, Cavo M, Kloczko J, Bladé J, Beksac M, Spicka I, Plesner T, Radke J, Langer C, Ben Yehuda D, Corso A, Herbein L, Yu Z, Mei J, Jacques C, Dimopoulos MA; MM-015 Investigators (2012) Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 366:1759-69
  55. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Schechter J, Amin H, Qin X, Deraedt W, Ahmadi T, Spencer A, Sonneveld P; CASTOR Investigators (2016) Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375:754-66
  56. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, Herold M, Assmann M, Wilhelm G, Dachselt K, Richter P, Schirmer V, Schulze A, Subert R, Harksel B, Grobe N, Stelzer E, Schulze M., Bittrich A, Freund M., Pasold R, Friedrich T, Helbig W, Niederwieser D (2006) Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone – a randomized phase III study of the East German Study Group of Haematology and Oncology (OSHO) *J Cancer Res Clin Oncol* 132:205–212

57. Pönisch W, Rozanski M, Goldschmidt H, Hoffmann FA, Boldt T, Schwarzer A, Ritter U, Rohrberg R, Schwalbe E, Uhlig J, Zehrfeld T, Schirmer V, Haas A, Kreibich U, Niederwieser D; East German Study Group of Haematology and Oncology (OSHO) (2008) Combined bendamustine, prednisolone and thalidomide for refractory or relapsed multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation or conventional chemotherapy: results of a Phase I clinical trial *Br J Haematol* 143:191-200
58. Pönisch W, Andrea M, Wagner I, Hammerschmidt D, Kreibich U, Schwarzer A, Zehrfeld T, Schwarz M, Winkelmann C, Petros S, Bachmann A, Lindner T, Niederwieser D (2012) Successful treatment of patients with newly diagnosed/untreated multiple myeloma and advanced renal failure using bortezomib in combination with bendamustine and prednisone. *J Cancer Res Clin Oncol* 138:1405-1412
59. Pönisch, W., Heyn, S., Beck, J., Wagner, I., Mohren, M., Hoffmann, F.A., Lange, T., Schmalfeld, M., Zehrfeld, T., Schwarzer, A., Winkelmann, C., Edelmann, T., Röhrborn, R., Hebenstreit, K., Al-Ali, H.K., Jäkel, N., Niederwieser, D. (2013a) Lenalidomide, bendamustine and prednisolone exhibits a favourable safety and efficacy profile in relapsed or refractory multiple myeloma: final results of a phase 1 clinical trial OSHO – #077 *Br J Haematol* 162:202-209
60. Pönisch W, Bourgeois M, Moll B, Heyn S, Jäkel N, Wagner I, Rohrberg R, Hurtz HJ, Schmalfeld M, Aßmann M, Edelmann T, Mohren M, Hoffmann FA, Becker C, Schwarzer A, Schönfelder U, Zehrfeld T, Hensel G, Löschcke K, Krahel R, AlAli HK, Niederwieser D (2013b) Combined Bendamustine, prednisone and bortezomib (BPV) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Cancer Res Clin Oncol* 139:499-508
61. Pönisch W, Plötze M, Holzvogt B, Andrea M, Schliwa T, Zehrfeld T, Hammerschmidt D, Schwarz M, Edelmann T, Becker C, Hoffmann FA, Schwarzer A, Kreibich U, Gutsche K, Reifenrath K, Schwarzbach H, Heyn S, Franke GN, Jentzsch M, Leiblein S, Schwind S, Lange T, Vucinic V, AlAli HK, Niederwieser D (2015) Stem cell mobilization and autologous stem cell transplantation after pretreatment with bendamustine, prednisone and bortezomib (BPV) in newly diagnosed multiple myeloma. *J Cancer Res Clin Oncol* 141:2013–2022
62. Pozzi S, Gentile M, Sacchi S, Marcheselli R, Corso A, Cocito F, Musto P, Guarini A, Minoia C, Vincelli I, Ria R, Rivolti E, Mele G, Bari A, Mazzone C, Badiali S, Marcheselli L, Palumbo A, Morabito F (2017) Bendamustine, Low-dose dexamethasone, and lenalidomide (BdL) for the treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma confirms very promising results in a phase I/II study. *Leuk Lymphoma* 58:552-559
63. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15:538-548
64. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, Miguel JS, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Alsina M, Rajkumar SV, Lacy M, Jakubowiak A, Dalton W, Boral A, Esseltine DL, Schenkein D, Anderson KC (2007) Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 110:3557-3560

65. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Banos A, Oriol A, Alegre A, Chen C, Cavo M, Garderet L, Ivanova V, Martinez-Lopez J, Belch A, Palumbo A, Schey S, Sonneveld P, Yu X, Sternas L, Jacques C, Zaki M, Dimopoulos M (2013) Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1055-1066
66. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, Jedrzejczak WW, Günther A, Nakorn TN, Siritanaratkul N, Schlossman RL, Hou J, Moreau P, Lonial S, Lee JH, Einsele H, Sopala M, Bengoudifa BR, Binlich F, Richardson PG (2016) Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 3:506-515
67. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, Munshi N, Anaissie E, Wilson C, Dhodapkar M, Zeddis J, Barlogie B (1999) Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 341:1565-1571
68. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiñol L, Siegel DS, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, San-Miguel JF, Ludwig H, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger WI, Mateos MV, Ben-Yehuda D, Kukreti V, Zojwalla N, Tonda ME, Yang X, Xing B, Moreau P, Palumbo A; ASPIRE Investigators (2015) Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 372:142-152
69. Terpos E, Cibeira MT, Blade J, Ludwig H (2009) Management of complications in multiple myeloma. *Semin Hematol* 46:176-189
70. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, Siegel D, Borrello I, Rajkumar SV, Chanan-Khan AA, Lonial S, Yu Z, Patin J, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD for the Multiple Myeloma (009) Study Investigators. (2007) Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America. *N Engl J Med* 357:2133-2142

## **7. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit**

### Erklärung über den Anteil an der Promotionsarbeit

Die Planung der Studie und Erstellung des Studienprotokolls erfolgte durch Dr. med. W. Pönisch (P).

Erstellung der Studienmeldebögen und primäres Data Monitoring durch ClinAssess.

Gemeinsame Betreuung der 17 (5 Patienten von der Phase I und 12 von der Phase II)

Studienpatienten des Leipziger Studienzentrums während der Laufzeit der Studie von 2011-2016 (regelmäßige Teilnahme an wöchentlichen Visiten) P und J. Beck (B).

Durchführung der wöchentlichen Befragung zu Nebenwirkungen durch P und B.

Zusammenstellung der Studienergebnisse mit Erstellung der Tabellen und Abbildungen durch B und T. Schliewa (S).

Die biostatistischen Analysen für Tabellen 6 und 7 sowie Abbildung 2 wurden von einem Biostatistiker durchgeführt und erstellt.

Erstellung der Literaturrecherche für die Einleitung der Publikation durch B.

Gemeinsame Erstellung des Diskussionsteils der Publikation durch B und P.

Die Publikation wurde beim Journal of Cancer Research and Clinical Oncology eingereicht.

Selbstständige Anfertigung der Promotionsarbeit unter Verwendung der Ergebnisse der Publikation durch die Promovendin (J. Beck).

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift





## **Danksagung**

Ich danke Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietger Niederwieser für das Überantworten des Themas sowie für die Möglichkeit, meine Arbeit in der Abteilung für Hämatologie und Internistische Onkologie des Universitätsklinikums Leipzig durchzuführen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. med. Wolfram Pönisch für die Planung der vorliegenden Studie, die hervorragende Betreuung und seine unerlässliche Diskussions- und Hilfsbereitschaft.

Danken möchte ich außerdem Prof. Dr. med. Thoralf Lange für die konstruktiv-kritischen Hinweise und Verbesserungsvorschläge.

Ich bedanke mich bei ClinAssess für die Erstellung der Studienmeldebögen und das primäre Data Monitoring.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Dr. rer. nat. Rainer Krahle für die biostatistischen Analysen der Tabellen 6 und 7 sowie Abbildung 2.

Meiner Familie danke ich herzlich für ihre fortwährende Unterstützung und ihr Interesse an meiner Arbeit.